FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

46

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Rose-Marie DAUTRY, épouse MARTIN

Née le 13 novembre 1943 à GANNAT (Allier)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOLERANCE HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

Observation de 204 malades

Président : M. BROUET, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Rose-Marie DAUTRY, épouse MARTIN

Née le 13 novembre 1943 à GANNAT (Allier)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOLERANCE HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

Observation de 204 malades

Président : M. BROUET, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur BROUET,

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Clinique de Pneumologie et Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous m'avez accueillie avec bienveillance et compréhension.
Que cette thèse que vous avez acceptée de présider soit le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur PARROT (A.E.H.P.)

Médecin Directeur du Centre Médico-Chirurgical de Bligny

Pour ce travail, vous m'avez prodigué aide et conseils.
Recevez le témoignage de mes remerciements respectueux.

Monsieur le Professeur BOUST,

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Clinique de Pneumologie et Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous m'avez accueillie avec bienveillance
et compréhension.
Que cette thèse que vous avez acceptée de
présider soit le témoignage de mon profond
respect.

Monsieur le Docteur PLEUROC (A.E.M.P.)

Médecin Directeur du Centre Médico-Chirurgical de Pithiviers

Pour ce travail, vous m'avez prodigué
aide et conseils.
Recevez le témoignage de mes remerciements
respectueux.

A Monsieur le Docteur AUGIER,

Chef du Laboratoire de la Tuberculine
(Institut Pasteur de Paris)

Avec une extrême gentillesse vous m'avez apporté votre soutien et éclairé de vos conseils.
Soyez assuré de mon attachement.

A Monsieur le Docteur AUGIER,

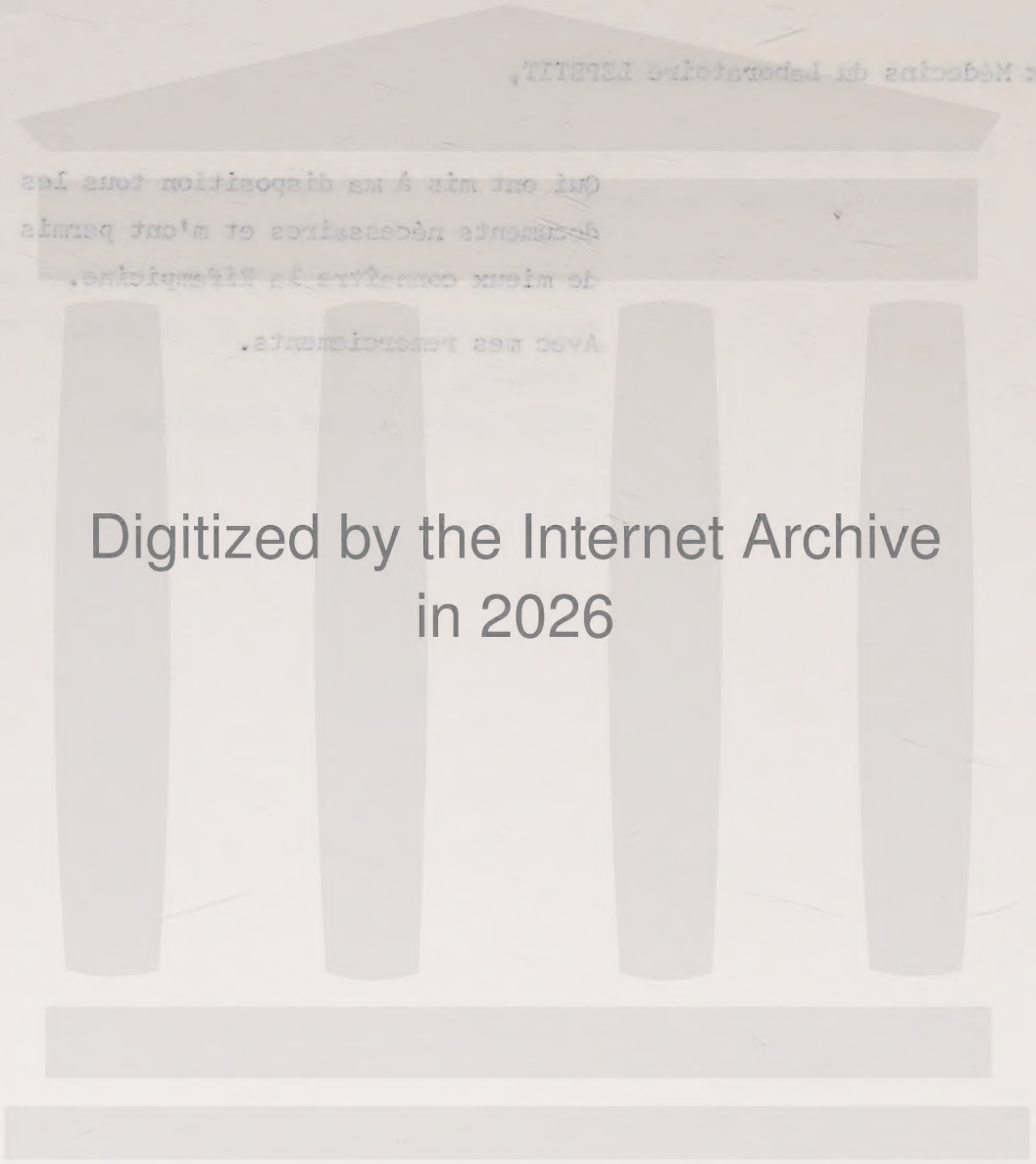
Chef du Laboratoire de la Tuberculine
(Institut Pasteur de Paris)

Avec une extrême gentillesse vous m'avez
apporté votre soutien et éclairé de vos
conseils.
Soyez assuré de mon attachement.

Aux Médecins du Laboratoire LEPETIT,

Qui ont mis à ma disposition tous les documents nécessaires et m'ont permis de mieux connaître la Rifampicine.

Avec mes remerciements.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0003

Aux Médecins du Sanatorium de Bligny

A Monsieur DESHAIS

Aux Internes

Au Personnel Soignant

Aux Religieuses de Cluny

Au Personnel du Laboratoire

A Monsieur GILLET

A Mademoiselle QUENTIN

Vous m'avez accueillie et soutenue avec gentillesse.

Vous avez permis, par votre collaboration chaleureuse, le déroulement de cette enquête.

Trouvez ici le témoignage de mes remerciements amicaux.

Au Professeur BOUVRAIN, au Docteur PORTIN, au Docteur TOUZE,

Vous avez guidé mes premiers pas en matière de clinique.
Votre disponibilité, votre accueil bienveillant, m'ont permis de franchir un cap difficile.
Que cette thèse soit un témoignage modeste de ma profonde reconnaissance et de mon très grand respect.

A Gilles,

A ma fille Catherine,

A mes Parents,
A mes Frères,
A ma Tante,
A Jeannette,
A Huguette,
A Rolland,

Avec toute mon affection.

INTRODUCTION

La tolérance hépatique de la Rifampicine a fait l'objet de controverses nombreuses. Alors que certaines statistiques françaises font apparaître la possibilité d'ictères graves, la majorité des auteurs, surtout étrangers, ne reconnaît pas à ce produit une toxicité particulière.

La revue de la littérature effectuée par GUILLERMAND fait apparaître que cette toxicité éventuelle du produit est augmentée quand ce médicament est associé à l'Isoniazide.

Nous nous proposons donc, dans le cadre du Sanatorium de Bligny, de comparer la toxicité de la Rifampicine, associée à l'Isoniazide ou à d'autres drogues, à la toxicité d'un traitement classique par Isoniazide.

Idéalement, une telle étude devrait se faire par répartition au hasard entre les différents malades, de schémas thérapeutiques sensiblement équivalents quant à leur activité.

Le Sanatorium, lieu de cette étude, reçoit un grand nombre de malades dont les traitements ont été institués à l'Hôpital ou en ville. Cette situation constitue un inconvénient incontestable que nous avons chercher à minimiser au maximum, en particulier par des demandes de renseignements dans les services hospitaliers (malades arrivant au sanatorium avec des anomalies biologiques par exemple).

Il nous est apparu rapidement que tous les malades ne pouvaient pas être retenus, et nous n'avons conservé que ceux qui avaient au maximum un mois de traitement extérieur.

En outre, parmi tous les malades possibles, nous n'avons choisi que ceux correspondant aux 3 schémas thérapeutiques suivants :

- INH + AMP + SMY ou EMB
- INH + SMY ou EMB
- AMP + SMY ou EMB.

Pour ceux dont le traitement a été commencé à Bligny, soit 40 malades, la randomisation a été possible.

Nous nous sommes attachés à relever les anomalies cliniques et biologiques pour 204 malades, pendant les 3 premires mois du traitement. Pour éviter le plus possible des hépatites à virus, nous n'avons utilisé que du matériel à usage unique

L'exposé des résultats est fait selon le plan suivant :

INTRODUCTION

CHAPITRE I :

- A - MATERIEL :

1. - Protocole de l'enquête
2. - Matériel définitif
   a - effectif
   b - caractère des malades.
3. - Groupes thérapeutiques
4. - Doses d'AMP et d'INH
5 - Médicaments associés :
   - a) autres antituberculeux
   - b) autres drogues.

- B - METHODES :

1. - Rythme et nature des examens - cliniques
   - biologiques

   a) En l'absence d'anomalies

   1°) Malades arrivés sans traitement au sanatorium
   2°) Malades arrivés avec un traitement commencé à l'extérieur.

- B - En cas d'anomalies

1°) Bilan au T_0 anormal
2°) Anomalies des transaminases en cours de traitement .

2.- Méthodes de laboratoire et critères de normalité

- Technique :

1°) BSP
2°) Bilirubines
3°) Transaminases
4°) Phosphatases

- Critères d'anomalies choisis

CHAPITRE II :

A - EXPOSE DES RESULTATS

1.- Etude des anomalies au temps 0

2.- Exposé des anomalies :

- Uniquement cliniques
- Biologiques

3.- Etude de 88 malades

- Caractères généraux
- Pathologie hépatique
- Forme de tuberculose
- Amaigrissement
- Avec des médicaments

4.- Répartition des anomalies dans les groupes thérapeutiques.

B - ETUDE DES TRANSAMINASES :

1.- 1ère anomalie :

- Date d'apparition
- Niveau
- Evolution
  . Anomalies inférieures à 100 U
  . Anomalies entre 100 et 250 U
  . Anomalies supérieures à 250 U

2.- Malade dont les anomalies maximum sont supérieures à 180 U :

- Caractères des 12 malades
- Répartition
- Date d'apparition
- Evolution

C - ETUDE DES BILIRUBINES

1.- Niveau et répartition dans le temps des 48 élévations de Bilirubine

2.- Etude des Bilirubines isolées (24 cas)

- Répartition dans les groupes
- Niveau et date d'apparition
- Evolution

3.- Etude des bilirubines associées aux Transaminases :

- Date d'apparition - niveau
- Répartition dans les groupes thérapeutiques
- Evolution
- Corrélation avec les élévations de transaminases

4.- Corrélation avec les Hyperphosphatasémies.

CHAPITRE III

A - ETUDE DES ANOMALIES A L'INTERIEUR DU GROUPE B

- Présentation de 2 observations
- Confrontation avec les données de la littérature.

B - ETUDE DES ANOMALIES A L'INTERIEUR DU GROUPE C

- Présentation de 3 observations
- Discussion

C - ETUDE DU GROUPE A

- Présentation des observations de 7 malades
- Etude des différents caractères :
  - Sexe
  - Age
  - Ethylisme
  - Nature des médicaments
  - Nationalité

Discussion.

CONCLUSION.

CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODES

A - MATERIEL

I - PROTOCOLE DE L'ENQUETE

Notre enquête porte sur des malades entrés au sanatorium entre le Ier Août 1970 et le Ier Mars 1971.

Un certain nombre de critères déterminent le choix de ces malades :

1°) Seules les tuberculoses de premières atteinte sont retenues ; quelle que soit leur forme, pulmonaire ou non.

2°) En ce qui concerne le temps de traitement, deux cas sont envisagés :

- les malades arrivent à Bligny sans traitement
- le traitement est commencé à l'extérieur depuis moins d'un mois.

3°) Trois groupes thérapeutiques sont constitués de façon à permettre une comparaison de la tolérance hépatique suivant les antibiotiques.

Lorsque les malades arrivent sans traitement les groupes sont randomisés, sinon le traitement commencé n'est pas modifié.

- Le Ier groupe comprend l'association de l'Isoniazide et de la Rifampicine avec un troisième antibiotique qui est soit la Streptomycine, soit l'Ethambutol.

- Le 2è groupe comprend l'Isoniazide associé à la Streptomycine et à l'Ethambutol, à l'exclusion de la Rifampicine.

- Le 3è groupe comprend la Rifampicine associée à la Streptomycine et à l'Ethambutol, excluant donc l'Isoniazide.

On peut de cette façon comparer la tolérance de la Rifampicine et de l'Isoniazide, soit associés entre eux soit isolés.

Tous les malades recevant de l'Ethionamide ou du PAS sont exclus de l'enquête.

4°) Sont exclus également de l'enquête les malades présentant une cirrhose décompensée, les femmes enceintes, les ictériques.

5°) Les doses de médicaments sont les mêmes pour tous les malades, à savoir:

- 600 mg d'AMP
- 450 mg d'INH
- 1 g d'EMB ou de SMY.

Dans quelques cas les doses de Rifampicine sont abaissées à 300 mg : malades pesant moins de 40 kg ou présentant une cirrhose.

Il faut noter que les éthyliques, s'ils ne présentent pas de cirrhose décompensée, ne sont pas exclus de l'enquête.

II - MATERIEL DEFINITIF

a) Effectif

Notre effectif total comprend 204 malades.

Sur ce total, 7 malades doivent être éliminés, 4 fois parce que le traitement est trop court :

- 2 malades non tuberculeux
- 1 décès, d'insuffisance cardiaque
- 1 départ intempestif

3 fois car le traitement est modifié durant l'enquête, avec en particulier adjonction d'Ethionamide (il existe une résistance.)

Notre enquête porte donc sur 197 malades[1].

---

(1) 5 malades sont conservés dans l'enquête après discussion, car ils ont subi des modifications de traitement, pour diverses raisons, en 11è et 12è semaines.

Nous avons consigné sur fiches perforées tous les renseignements généraux concernant les I97 malades, sexe, âge, nationalité, éthylisme, pathologie associée, amaigrissement, forme de tuberculose auxquels s'ajoutent les caractéristiques du traitement, les doses en mg par kg, la tolérance, avec les explorations biologiques.

b) Caractères des malades

Nos malades se répartissent ainsi :

Sexe : 49 femmes sur I97 soit 25%

Age : 122 malades sur I97 ont moins de 40 ans, soit 62%
dont 70 moins de 30 ans soit 35,5%
36 malades ont entre 4I et 50 ans soit I8,2 %
19 malades ont entre 51 et 60 ans, soit 9,6 %
20 malades ont plus de 61 ans soit I0,2 %.

Nationalité : La proportion de français et d'étrangers est sensiblement la même, soit :

- 100 français sur I97 malades (51 %)
- 97 étrangers (49 %)

L'analyse de ces étrangers permet de trouver sur 97 malades :

34 espagnols ou portugais
27 noirs
24 africains du Nord
10 sujets d'Europe Centrale
2 extrême-orientaux

Sur le total des malades de l'enquête, I7% sont portugais ou espagnols, I4% sont d'Afrique Centrale ou Antillais.

Ethylisme : Nous avons considéré deux cas suivant que le malade avouait ou n'avouait pas son intempérance et utilisé les dénominations éthylisme avéré et éthylisme suspect mais non confirmé.

- 30 malades sur I97 présentent un éthylisme avéré
- 29 sur I97 un éthylisme non précisable.

Nous avons donc au total 59 malades éthyliques sur I97 soit 30% de la population de l'enquête.

Sur ces 59 éthyliques nous comptons I6 étrangers, soit I6,5% de la population des étrangers.

Parmi les français, 43% d'éthyliques sont dénombrés, soit nettement plus du double.

Les nationalités des I6 étrangers éthyliques sont :

- 4 d'Europe Centrale
- 8 portugais ou espagnols
- 2 algériens
- 2 noirs.

Pathologie gastrique : 12 malades présentent des perturbations gastriques. Il s'agit :

- 9 fois d'un ulcère traité médicalement
- 1 fois d'une gastrectomie
- 2 fois de gastrite

Ces anomalies se trouvent 5 fois sur I2 chez des malades éthyliques.

Hématomégalie :

On note 27 Hépatomégalies sur I97 malades soit 13,8% des cas.

Il s'agit 23 fois de malades éthyliques et 4 fois de malades non éthyliques soit :

- une insuffisance cardiaque
- une insuffisance respiratoire
- une dyskinésie vésiculaire
- un cancer associé.

Cirrhose confirmée : 2 cas de cirrhose sont notés que les explorations biologiques confirment (sans signes de décompensation clinique).

Antécédents de maladies hépatiques :

Parmi les I97 malades 6 ont dans leurs antécédents une hépatite à virus.

Par ailleurs 6 autres malades présentent une autre pathologie hépatique indépendante du traitement,

- 2 fois il s'agit d'une lithiase vésiculaire
- 2 fois d'une dyskinésie biliaire
- 2 fois d'une miliaire tuberculeuse

Parmi nos I97 cas un seul diabète est noté (diabète insulinodépendant).

Amaigrissement :

89 malades n'ont pas maigri soit 45%

Parmi les I08 malades qui ont maigri :

54 ont maigri de moins de I0%, soit 27,5 %

39 ont maifri de 10 à 20 %, soit 20%

15 ont maigri de plus de 20%, soit 7,5 %

On note donc que 54 malades sur I97 ont maigri de plus de I0%, soit 27,5 %.

Parmi les éthyliques, 24 ont maigri de plus de I0%, soit :

41% d'amaigrissement parmi les éthyliques

45% d'éthyliques parmi les amaigris.

Antécédents généraux :

Nous pouvons dénombrer 15 antécédents notables :

- 1 RAA
- 8 maladies infectieuses
- 1 glomérulonéphrite
- 2 pneumo anciens
- 1 occlusion.

Intervention chirurgicale : aucun malade n'a subi d'untervention chirurgicale récente.

Maladies associées à la tuberculose :

- 2 polynévrites
- 2 hémiplégies
- 1 polyglobulie
- 4 affections dermatologiques

- 4 affections rhumatologiques
- 1 lithiase rénale
- 5 parasitoses dont 2 bilharzioses
- 4 insuffisances cardiaques
- 3 insuffisances respiratoires
- 1 phlébite
- 1 artérite
- 3 réactions allergiques
- 1 dépression
- 2 états cachectiques.

Formes de tuberculose :

Nous avons ensuite classé les malades selon la forme et l'étendue de la maladie tuberculeuse.

Sur I97 cas nous avons 15 formes de tuberculose extra-pulmonaire dont voici la répartition (17% environ).

- 1 pyopneumothorax
- 14 pleurésies isolées
- 7 pleurésies associées à une atteinte pulmonaire
- 7 tuberculoses ganglionnaires isolées
- 3 tuberculoses génito-urinaires
- 1 tuberculose péritonéale
- 1 abcès froid costal.

Pour les I62 malades porteurs d'une forme pulmonaire de tuberculose nous avons adopté la classification selon la gravité de l'American Thoracic Society : nous dénombrons ainsi :

- 32 formes minimes de la maladie, soit 19%
- 85 formes moyennes, soit 52%
- 45 formes graves, soit 27%

Nous avons recherché dans quels cas il existait une confirmation bactériologique et en combien de temps la négativation était obtenue en culture :

145 malades avaient des examens bactériologiques positifs au début du traitement

96 fois sur 145 la négativation a été obtenue en moins de 2 mois (dans les 2/3 des cas).

36 fois après 2 à 4 mois de thérapeutique

13 fois nous n'avons pas eu d'information.

Si nous comparons maintenant ces données à celles du sanatorium portant sur les quatre dernières années, pour les tuberculoses de première atteinte, nous voyons que, en ce qui concerne le sexe, l'âge, et la forme de la tuberculose la répartition est sensiblement la même.

Pour les éthyliques, on en signale 15 à 20% dans la population du sanatorium, ce qui correspond à notre chiffre de malades dits "éthyliques avérés".

Nous comptons par contre 50% d'étrangers dans notre enquête, ce qui est nettement supérieur au pourcentage habituel, d'environ 25 à 30%.

Au total donc, en dehors de la proportion élevée d'étrangers, nos I97 malades, sont comparables à ceux qui sont les hôtes habituels du sanatorium.

III - GROUPES THERAPEUTIQUES

Dans les 3 groupes thérapeutiques que nous avons définis (IHN & AMP, INH, AMP) les malades se répartissent ainsi :

- Groupe A : (INH & AMP) ——— 126 malades soit 66%
- Groupe B : (INH sans AMP) —— 31 malades soit I6%
- Groupe C : (AMP sans INH) —— 40 malades soit 21%.

On voit que la répartition est inégale.

Deux raisons à notre avis expliquent cette inégalité :

1°) Comme nous l'avons exposé plus haut un faible pourcentage de malades arrivent à Bligny sans traitement. (Dans l'enquête 40/I97 soit 20%). Or c'est seulement chez ces malades là que la randomisation est possible. I56 malades sur

I97 ont commencé leur traitement à l'extérieur du sanatorium, aucune modification n'a été apportée ensuite, selon les règles mêmes du protocole.

2°) Ces traitements institués à l'extérieur soit à l'hôpital soit en ville, comprennent pour la plupart l'association d'Isoniazide et de Rifampicine. Rarement du fait des risques de résistance la Rifampicine est associée au début du traitement à un seul antibiotique, Ethambutol par exemple (ce qui explique le petit nombre de malades du groupe C).

Rares également sont les cas où l'Isoniazide est prescrit sans Rifampicine ou sans Ethionamide qui entraîne l'exclusion du groupe.

Nous ne pouvons totalement éliminer, par conséquent, une certaine sélection des traitements selon la clinique, qui n'aurait pas été observée si tous les traitements avaient pu être randomisés.

Nous pouvons cependant analyser quels malades ont été mis à ces différents types de traitement et voir s'il existe des différences de recrutement notables.(1)

Une étude comparative des 3 groupes en fonction de l'âge de l'éthylisme de la forme de la tuberculose, de l'amaigrissement nous montre des pourcentages comparables(2) dans les trois cas, à ceux déjà donnés pour le total des malades. Un seul point saillant est à noter : il existe une proportion plus élevée de femmes dans le groupe qui ne comprend pas de Rifampicine (groupe B) à savoir 14 femmes sur 31 malades soit 45% alors qu'on en compte 27% sur le total des cas (49/197).

Nous pouvons cependant considérer que ces 3 groupes sont comparables.

---

(1) On peut penser que certains malades n'ont pu être volontairement traités par la Rifampicine comme cette observation : HUB... Odette,n° 205,grande éthylique (plusieurs cures de désintoxication) avec hépatomégalie, atteinte d'une tuberculose étendue, cachectique (32 kg); le traitement comprend INH:250 mg - SMY - EMB. La tolérance du traitement est bonne.

(2) Malgré l' inégalité dans l'importance numérique des groupes.

IV - DOSES DE MEDICAMENTS- Nous savons que la Rifampicine et l'Isoniazide ont été administrés à des doses standards, à savoir 450 mg d'INH et 600 mg d'AMP.

12 malades sur 166 ne reçoivent pas initialement 600 mg d'AMP :

- 4 malades de moins de 40 kg
- 3 patients dénutris, en mauvais état général ayant perdu plus de 20% de leur poids.
- 2 sujets éthyliques, non cirrhotiques, dont l'un dans un état cachectique et l'autre porteur d'une hépatomégalie, sans perturbations biologiques.
- 2 malades viennent de l'extérieur avec des doses de 300 mg sans raison apparente.
- 1 malade reçoit une dose de 450 mg décidée à l'hôpital.

Il est à noter que contrairement au protocole, 2 malades cirrhotiques ont reçu au départ des doses de 600 mg.

Nous pensons qu'il est utile de calculer les doses reçues par les malades en mg/kg.

Nous avons choisi un seuil pour ces doses rapportées au poids (8 mg/kg pour l'INH, 10 mg/kg pour l'AMP) et réparti les malades en fonction de ces seuils.

166 malades sont traités par AMP (31 malades du groupe B ne reçoivent pas d'AMP).

- 86 reçoivent des doses inférieures à 10 mg/kg
- 80 plus de 10 mg/kg.

La moitié des malades environ se trouve au-dessus du seuil.

Nous verrons plus loin la relation qui peut être faite avec les intolérances au traitement.

INH :

- 78 malades sur I57 sont traités avec des doses inférieures ou égales à 8 mg/kg.
- 79 avec des doses supérieures à 8 mg/kg.

La moitié donc des malades reçoivent des doses supérieures à 8 mg/kg. Rappelons que 40 malades, le groupe C, ne reçoivent pas d'Isoniazide.

Sur les 126 malades du groupe A, traités par l'Isoniazide et par la Rifampicine associés, 50 reçoivent des doses supérieures à 8 mg/kg d'INH et à 10 mg/kg d'AMP soit 40% du groupe.

V - MEDICAMENTS ASSOCIES A L'AMP ET L'INH :

a) Antibiotiques anti-tuberculeux :

Sur I20 malades dont le traitement comporte de l'Ethambutol on en dénombre :

- 58 dans le groupe A (sur I26)
- 28 dans le groupe B (sur 31)
- 34 dans le groupe C (sur 40).

Dans les autres cas la Streptomycine est administrée en association avec INH et AMP. Quelquefois la streptomycine et Ethambutol se trouvent associés ensemble (groupes B et C).

b) Autres médicaments associés :

Considérons maintenant quels médicaments ont été prescrits en même temps que les antituberculeux.

Dans la mesure du possible les traitements antituberculeux ont été administrés isolés de façon à préserver la validité des résultats.

35 malades cependant ont reçu d'autres médicaments. Il s'agit :

- 12 fois de corticoïdes
- 4 fois de vitaminothérapie intensive
- 5 fois d'antibiotiques non antituberculeux (1 fois du T.A.O.)
- 2 fois d'antivertigineux

- 3 fois de barbituriques (gardénal et imménoctal)
- 3 fois de digitaline
- 2 fois de tranquillisants
- 1 fois de Largactil
- 1 fois de Laroxyl
- 2 fois d'analgésiques (Glifanan).

Le rôle possible de ces différentes drogues sera envisagé avec les intolérances.

Au total, notre population comprend : 75% d'hommes, 60% de sujets de moins de 40 ans, 50 % d'étrangers, 30 % d'éthyliques, 25 % de sujets ayant maigri de plus de IO % par rapport à leur poids initial, 25 % de sujets atteints de tuberculoses étendues, 50 % de sujets recevant des doses d'AMP et d'INH supérieures à 10 et 8 mg par kg.

B - METHODES

Les I97 malades que nous venons de définir en fonction d'un certain nombre de caractères constituent notre matériel d'étude.

Ils ont fait l'objet d'une surveillance particulière à la fois clinique et biologique.

I - RYTHME ET NATURE DES EXAMENS

1) Clinique

Outre l'interrogatoire et l'examen clinique d'entrée, ces malades ont été surveillés pendant toute la durée de l'enquête; les moindres incidents, nausées intolérances digestives et, bien sûr, ictères, ont été notés et consignés sur le dossier; l'évolution en a été surveillée.

2) Biologique

Le protocole définit le rythme et la nature des explorations biologiques. Ces explorations sont faites régulièrement avec une certaine périodicité.

Des examens plus fréquents et d'autres complémentaires sont faits en cas de perturbations biologiques au cours de l'enquête. Nous verrons plus loin les modalités de surveillance dans ces cas.

A - EN L'ABSENCE D'ANOMALIE

L'enquête porte sur I2 semaines complètes de traitement.

Un temps 0 est défini. Il se situe avant le début du traitement.

Ainsi le temps T1 correspond à une semaine de traitement, T2 à 2 semaines, etc... jusqu'à T12.

Comme nous le savons il existe dans notre enquête 2 types de malades :

- arrivés à Bligny sans traitement (40 sur I97) 20% de l'effectif
- arrivés à Bligny avec un traitement commencé à l'extérieur depuis moins d'un mois.

Considérons successivement ces deux séries de malades.

1°) Malades arrivés au sanatorium sans traitement :

Un bilan est pratiqué avant toute prise de médicament anti-tuberculeux, c'est-à-dire au temps 0.

Il comprend :

- BSP
- Transaminases SGOT SGPT
- Phosphatases alcalines
- Cholestérol total et estérifié
- Temps de Quick

Les contrôles sont faits ensuite toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les I5 jours les 2è et 3è mois, soit aux temps T1, T2, T3, T4, T6, T8, T10, T12.

Ces contrôles comprennent simplement transaminases, bilirubine, phosphatases; l'examen fait en T12 (fin de 12è semaine) clôt l'enquête.

On note la recherche d'antigène Australia dont nous donnerons plus loin les détails techniques.

2°) Malades arrivés avec un traitement commencé à l'extérieur :

Nous considérons pour ces malades, comme pour les autres, le temps TO au début réel du traitement.

Dès lors, nous rencontrons deux difficultés :

a) le bilan biologique n'est pas fait au temps TO à Bligny

b) La surveillance ne peut être exercée sur les malades pendant 12 semaines.

Ces malades entrent dans notre enquête au fur et à mesure de leur arrivée au sanatorium (de T1 à T5). Dès le lendemain un bilan biologique est pratiqué qui comprend : BSP, transaminases, bilirubine, phosphatases, cholestérol et taux de prothrombine. Un arrêt de la Rifampicine de 48 heures est observé étant donné les problèmes de compétition connus entre la BSP et ce médicament.

La surveillance est ensuite la même que pour les autres malades (un examen par semaine le premier mois compté à partir de TO, depuis tous les I5 jours les 2 et 3è mois). Les mêmes dosages sont faits : transaminases, bilirubine, phosphatases. Comme nous l'avons dit cette surveillance biologique est suspendue à la 12è semaine.

Voici la répartition de notre effectif en fonction de la date d'arrivée dans l'enquête :

Pour les 157 autres cas :

- 40 sont présents après une semaine de traitement
- 62 après 2 semaines
- I09 après 3 semaines
- 141 après 4 semaines
- et 157 au cours de la 5è semaine.

On note que la plupart de ces malades arrivent au sanatorium après 3 à 4 semaines de traitement, ce qui correspond à la surveillance hospitalière habituelle.

Nous sommes gênés pour deux raisons :

1°) Nous ne pouvons affirmer que le bilan au temps zéro (T=0) est normal pour tous nos malades.

2°)La surveillance n'est pas faite avec la même rigueur pour tous dès les premières semaines.

Nous devons noter cependant que presque tout l'effectif sanatorial fait un bref séjour hospitalier; seulement 8 malades sur I97 viennent de la ville, soit 4 %, et que par conséqyent, pour les malades recevant de la Rifampicine, une surveillance particulière est exercée à l'hôpital et un bilan fait pratique-

ment dans tous les cas à titre systématique. Pour les malades susceptibles de présenter un bilan hépatique perturbé ou une intolérance au traitement, la surveillance est à fortiori renforcée. Pour les malades ne recevant pas de Rifampicine aucun bilan n'est fait dans un certain nombre de cas; il en est de même pour les malades venant de ville.

Nous verrons plus loin lors de la présentation des intolérances les problèmes posés par ces malades.

Considérons maintenant le protocole de surveillance biologique en cas d'anomalies.

B - CONDUITE A TENIR, NATURE ET RYTHME DES EXPLORATIONS EN CAS D'ANOMALIES

1°) Anomalie du bilan au temps T = 0

Il peut s'agir de perturbations évoquant :

- Un syndrome rétentionnel par la courbe de BSP, le chiffre de bilirubine et de phosphatases;
- Une cirrhose, par la clinique, la BSP, le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire;
- Une hépatite virale par le syndrome de cytolyse : l'antigène Australia est alors recherché.

Selon la clinique, la biologie, l'évolution, les malades sont ou non conservés dans l'enquête et mis au traitement. Nous rappelons que les cirrhoses non décompensées ne sont pas éliminées de notre enquête.

2°) Anomalies des transaminases en cours de traitement

- Elévation entre 50 et 100 unités :

Les malades sont surveillés tous les 8 jours quel que soit leur temps de traitement.

- Elévation entre 100 et 250 unités :

Le traitement est poursuivi, mais les dosages de transaminases, de phosphatases sont effectués tous les 3 jours. Soit le chiffre baisse, soit l'augmentation se poursuit et les transaminases dépassent 250 unités.

- Elévation supérieure à 250 unités

Le traitement est arrêté.

L'antigène Australia est recherché dans le sérum des malades et dans les prélèvements des semaines précédentes conservés au congélateur.

En plus des dosages de transaminases, de bilirubine, des phosphatases qui sont faits tous les 3 jours, d'autres contrôles sont pratiqués une fois par semaine :

- BSP
- fer sérique
- galactosurie provoquée.
- glycémie
- urée
- protides sériques avec éventuellement électrophorèse
- cholestérol et temps de Quick.

La reprise du traitement ou sa suspension est décidée en fonction de la clinique, de la biologie, en accord avec le médecin traitant.

Les examens sont poursuivis, selon le protocole qui vient d'être donné, jusqu'à normalisation des résultats.

Notons le problème posé par les perturbations du bilan à l'entrée à Bligny, alors que le traitement est commencé depuis un temps donné. C'est grâce à la clinique, à la nature des perturbations, à l'évolution des signes biologiques, à la confrontation avec les examens faits à l'extérieur que la nature des perturbations peut être déterminée. Il s'agit le plus souvent dans ces cas de perturbations dues au traitement.

II - METHODES DE LABORATOIRE ET CRITERES DE NORMALITE

1°) Méthode de laboratoire

1.- BSP :

Nous avons utilisé la méthode des clearances de la BSP de Caroli et Nys, toute valeur de KI supérieure à 12% étant considérées commr normales. Les analyses des corrélations entre les valeurs de KI et de K2 sont faites avec l'aide du diagramme de Albot et Lunel.

2.- Bilirubine

- Totale, on utilise la méthode de diazo-réaction avec le réactif clarifiant de Jendrassik.

- Libre, par la méthode de l'Institut Prophylactique consistant à précipiter la bilirubine conjuguée par l'alcool absolu et à utiliser la méthode de diazoréaction sur le surnageant contenant la bilirubine libre.

Le chiffre normal est compris entre 4 et 12 mg/litre; le dosage de la bilirubine libre est fait lorsque la bilirubine totale est supérieure à 12 mg.

3.- Transaminases :

Les dosages ont été faits avec la méthode de Reithman Frankel modifiée.

Les chiffres normaux sont :

10 à 40 unités Reithman pour les SGOT

10 à 30 unités Reithman pour les SGPT.

Lors de chaque prélèvement 5 cm^3 de sérum sont conservés au congélateur pendant 15 jours de façon à permettre la recherche de l'antigène Australia dans la période précédent des troubles éventuels.

4.- Phosphatases :

Nous avons utilisé la méthode de Klein Babson Read.

Nous avons dû transformer les unités Babson Read en unités Bodansky; les chiffres normaux sont alors inférieurs à 7 unités Bodansky.

Tout notre matériel de prélèvement, comme d'injection est à usage unique; tous les dosages ont été faits dans le même labotatoire.

2°) critère d'anomalies :

Nous avons choisi les critères d' anomalies suivantes :

- Cliniques : nausées, anorexie, gastralgie et bien sûr ictère.
- Biologiques :
  - Transaminases supérieures à 50 unités
  - Bilirubine supérieure à 12 mg
  - Phosphatase supérieure à 8 U.

- Rapport d'estérification inférieur à 0,50
- Cholestérol total inférieur à 1,50 g/l
- Temps de Quick inférieur à 60%.

Nous avons tenu compte de tous les dosages anormaux selon ces critères mêmes isolés et constatés à un seul examen.

CHAPITRE II - RESULTATS

Nous avons constaté 95 anomalies, à partir des critères sévères définis plus haut.

D'emblée, sur 7 patients, la découverte de l'antigène Australia dans le sérum, permet de rattacher à une étiologie virale, les anomalies constatées[1].

Notre effectif définitif comprend donc : 150 malades dont 88 présentant une anomalie.

A - EXPOSE DES RESULTATS

Nous obeervons avant tout traitement 3 bilans biologiques anormaux. Ces observations sont néanmoins conservées dans l'enquête après discussion.

Il s'agit de 2 éthyliques et d'une bilirubinémie élevée isolée.

Voici ces 3 observations :

1.- FER... Raymond, 41 ans, n° 223 :

Hépatomégalie chez un éthylique.

Bilan biologique : anomalie de l'électrophorèse (bloc β γ) rétention de la BSP à la 45è minute.

La tuberculose grave fait prescrire l'association AMP-INH aux doses habituelles.

---

(1) Ces 7 cas représentent 3,5% de la population totale de l'enquête, 14% de la population mélanoderme. Les 7 observations sont rapportées en appendice.

2.- RUE... Claude, 46 ans, obs. n° 212 :

Hépatomégalie chez un éthylique, cachectique. Bilan biologique rétention de la BSP à la 45è minute.

Ces 2 observations sont revues plus loin car il existe de nouvelles anomalies au cours du traitement.

3.- CAN... Jean, Obs. n° 26 :

Malade de 20 ans, non éthylique, présentant lors de l'examen d'entrée un taux de bilirubine à 22 mg. Le reste du bilan biologique est normal.

Sous traitement est observée une normalisation progressive de cette anomalie isolée.

Le malade reçoit Isoniazide, Ethambutol, et SMY après Randomisation.

Parmi ces 88 malades, 2 ont présenté uniquement des troubles fonctionnels; 86 ont présenté des perturbations biologiques associées 12 fois à des anomalies cliniques minimes et 2 fois à des ictères.

Les 2 observations où sont notés des troubles fonctionnels isolés sont les suivantes :

NOU... Maria, 53 ans, obs. n° 56 :
Antécédents d'hépatite à virus.
Traitement par INH-AMP-SMY
Apparition de nausées rebelles à la 4è semaine du traitement.
La Rifampicine est arrêtée seule durant 48 h.
Reprise sans difficultés du traitement qui est bien toléré ensuite.

GRO... Isabelle, 28 ans, obs. n° 1 :
Antécédents de ccoliques hépatiques et de migraines cataméniales.
Apparition de nausées 4 jours après le début du traitement par Rifampicine et SMY.
Le bilan biologique est normal.
Le traitement est repris et bien toléré après un arrêt de 4 jours.

Les 12 anomalies cliniques associées à des perturbations biologiques sont 10 fois des nausées, 2 fois des gastralgies, elles n'obligent jamais le médecin à interrompre le traitement car la perturbation biologique qui les accompagne est discrète. 2 ictères sont étudiés en détails dans la suite de l'exposé. 86 malades présentent des anomalies biologiques associées ou isolées.

Les paramètres anormaux sont les suivants :

- élévation des transaminases au-dessus de 50 U----- 55 fois
- élévation de la bilirubine au-dessus de 12 mg --- 48 fois
- Autres examens 7 fois :
  - 5 élévations des phosphatases alcalines
  - 1 temps de Quick inférieur à 55%
  - 1 cholestérol total abaissé.

Pour 24 malades est observée une association d'anomalie de la bilirubine et des transaminases.

La comparaison de la population des malades ayant présenté des anomalies à la population générale de l'enquête s'impose avant l'exposé détaillé de ces anomalies, de leur importance et de leur répartition dans les groupes thérapeutiques.

Différents tableaux et de courts commentaires permettent de comparer entre eux les groupements principaux qui sont les suivants :

- Population totale 197 malades(1)
- Population à évolution absolument anormale : 102
- Population ayant présenté au moins une anomalie : 88
- Elévation des transaminases : 55
- Elévation de la bilirubine isolée : 24

---

(1) Comprend les 7 patients porteurs de l'antigène Australia.

	% total	102 malades	%	88 malades	%	55 malades	%	24 malades	%
Sexe féminin	25%	29	29%	19	21%	16	29%	5	21%
Moins de 40ans	62%	61	60 %	45	61%	30	54%	15	60%
Entre 40 et 50 ans	18%	20	19 %	16	18%	11		5	
Entre 50 et 60 ans	10%	14	14 %	5	5%	5		1	
Plus de 60ans	10%	7	7 %	12	13%	9		3	
NATIONALITE	51%	53	52%	57	65%	34	61%	14	58%

TABLEAU N° 1 : CARACTERES GENERAUX DES MALADES

Le premier tableau comparatif nous permet de noter :

- une absence de différence selon le sexe
- une absence de différence selon l'âge.

Dans toutes nos séries nous retrouvons un pourcentage élevé de sujets jeunes (60% de moins de 40 ans). Les anomalies ne se retrouvent pas préférentiellement parmi les sujets âgés de plus de 50 ans.

- Une petite différence selon la nationalité; 65% de sujets ayant présenté une intolérance sont d'origine métropolitaine, alors qu'ils représentent 51% de la population générale.

Nous notons une fréquence remarquablement constante de l'alcoolisme, selon les groupes étudiés.

Fréquence de l'alcoolisme

- Population générale de l'enquête : 30 %
- 102 malades bien tolérants : 30 %
- 88 malades présentant des anomalies : 30 %
- 55 élévations des transaminases : 29 % *
- 24 élévations isolées de bilirubine : 37 %. *

* Pourcentages approximatifs.

	% sur le total des malades	202 malades	%	88 malades	%	55 malades	%	24 malades	%
HEPATOMEGALIE	14 %	11	11%	16	18%	13	23,6%	3	13%
CIRRHOSE	2/197	0	0	1		1		0	
ANTECEDENTS D'HEPATITE	6/197	4		2		2		0	
AUTRE PATHOLOGIE HEPATIQUE	6/197	2		3		2		1 (♀ hépatique)	

TABLEAU n° 2 : PATHOLOGIE HEPATIQUE

Les différents éléments étudiés, hépatomégalie, cirrhose, antécédents d'hépatite ou autre pathologie hépatique, en petit nombre semblent se répartir également dans les divers groupes. Ces facteurs ne semblent pas intervenir très directement dans l'apparition des anomalies.

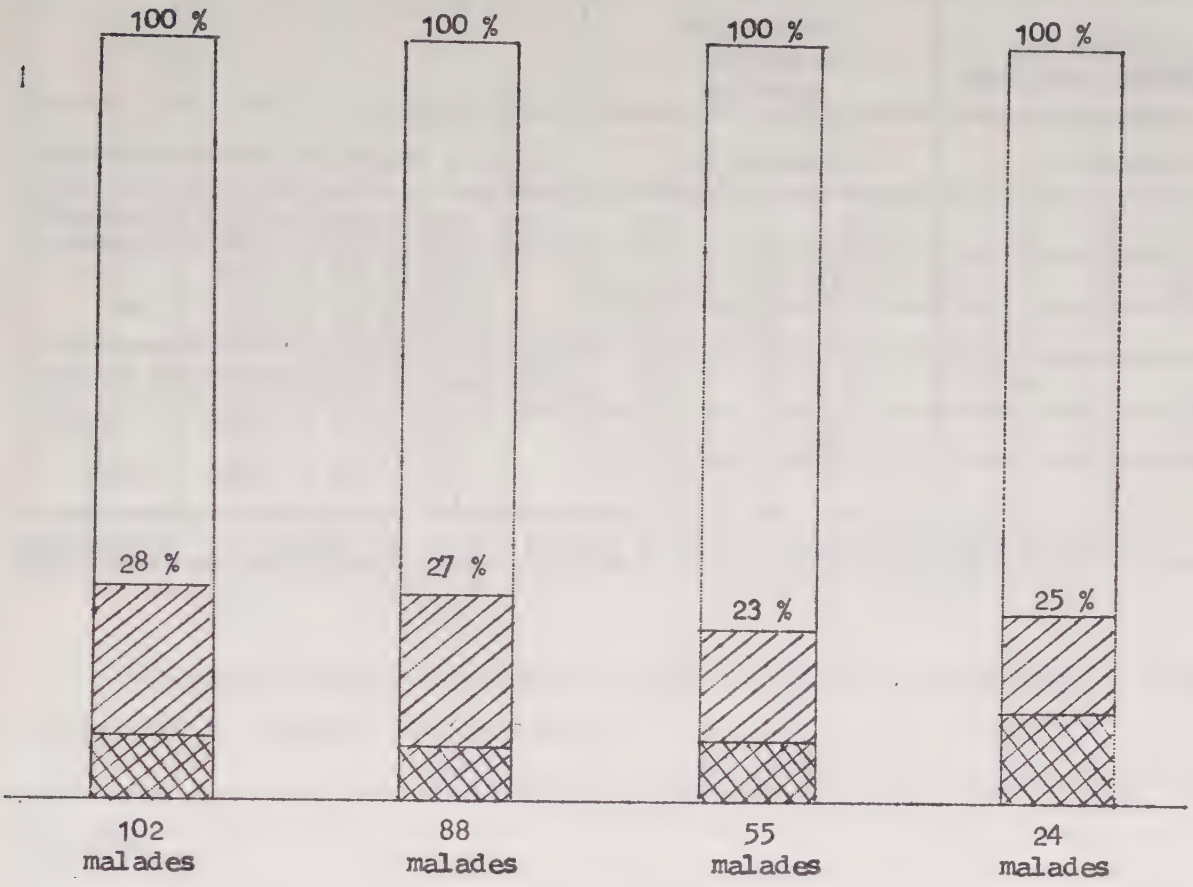
TOTAL	102 cas	%	88 cas	%	55 cas	%	24 cas	%
17 %	15	14%	20	22%	13	25%	4	15%

TABLEAU N° 3 A - TUBERCULOSE EXTRA-PULMONAIRE

	TOTAL	102 cas	%	88 cas	%	55 cas	%	24 cas	%
FORME MINIME	19 %	15	17%	16	23%	10	23%	7	35%
FORME MOYENNE	52 %	50	57%	30	44%	18	43%	6	30%
FORME ETENDUE	27 %	22	25%	22	32%	14	33%	7	35%

TABLEAU N° 3-B : TUBERCULOSE PULMONAIRE - Répartition selon la gravité.

L'étude de ces tableaux nous montre qu'il n'existe pas de corrélation patente entre l'étendue de la maladie et les anomalies.

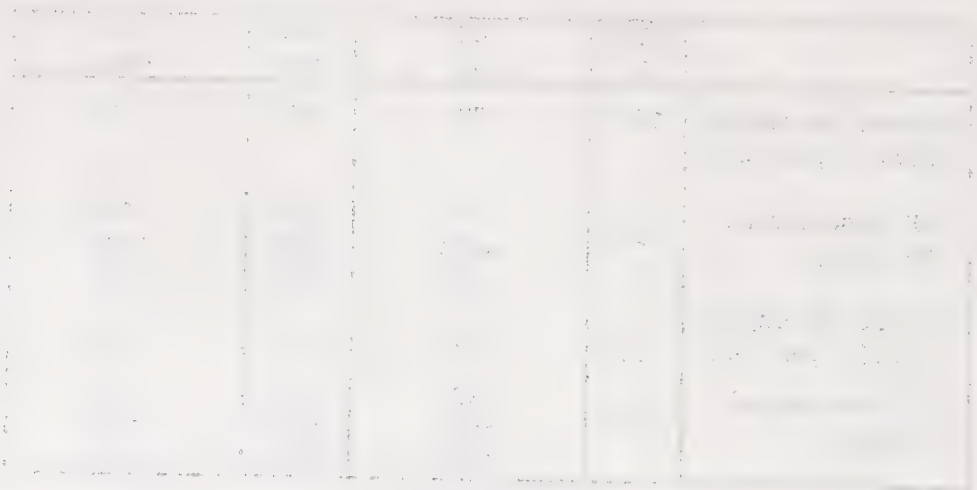


GRAPHIQUE DES AMAIGRISSEMENTS

L'analyse de ce schéma ne nous permet pas de noter une fréquence accrue de sujets amaigris parmi les groupes présentant des anomalies.

	TOTAL %	88 cas	55 cas	24 cas
Nombre de sujets traités par AMP	166	77	49	19
AMP dose sup.à 10 mg/kg	49%	42 soit 54%	28 soit 57%	12 soit 63%
Nombre de sujets traités par INH	157	72	48	18
INH Dose sup.à 8 mg/kg	50%	37 soit 51%	27 soit 56%	7 soit 38%

TABLEAU N° 4 - DOSES DE MEDICAMENTS



Nous ne notons pas une fréquence plus grande des taux sériques élevés d'INH et d'AMP dans les traitements des sujets ayant présenté une anomalie.

		102 malades à évolution normale		88 malades avec des anomalies	
Amaigrissement supérieur à 10 %		29 malades		23 malades	
Nombre de sujets traité par AMP.		24	%	19	%
AMP Dac	Inf. à 10 mg./kg.	4	16 %	6	30 %
	Sup. à 10 mg./kg.	20		13	
Nombre de sujets traités par INH		24	%	18	%
INH Dac	Inf. à 8 mg./kg.	8	33 %	5	27 %
	Sup. à 8 mg./kg.	16		13	

TABLEAU N° 5 - ETUDE DES DOSES REÇUES EN CAS D'AMAIGRISSEMENT SUPERIEUR A 10 %

Ce tableau analyse la relation existant entre les doses reçues, l'amaigrissement et la fréquence des anomalies.

Nous trouvons parmi les sujets amaigris une fréquence accrue des doses élevées.

Les anomalies ne sont pas plus fréquentes dans le sous-groupe associant les 2 facteurs.

Au terme de cette étude, aucun des facteurs évoqués, sexe, âge, nationalité, éthylisme, affection hépatique, forme de tuberculose, amaigrissement, dose de médicaments reçue, ne joue un rôle favorisant dans l'apparition des anomalies.

Voyons maintenant la répartition des anomalies biologiques selon des groupes thérapeutiques :

GROUPE A (122 malades)

- 60 malades présentant des anomalies
- 42 transaminases élevées
- 34 bilirubine élevée (21 fois en association avec les transaminases)
- 5 autres perturbations.

GROUPE B (29 malades)

- 11 malades présentent des anomalies
- 6 transaminases élevées
- 6 bilirubine élevée (1 fois associées avec les transaminases)

GROUPE C (39 malades)

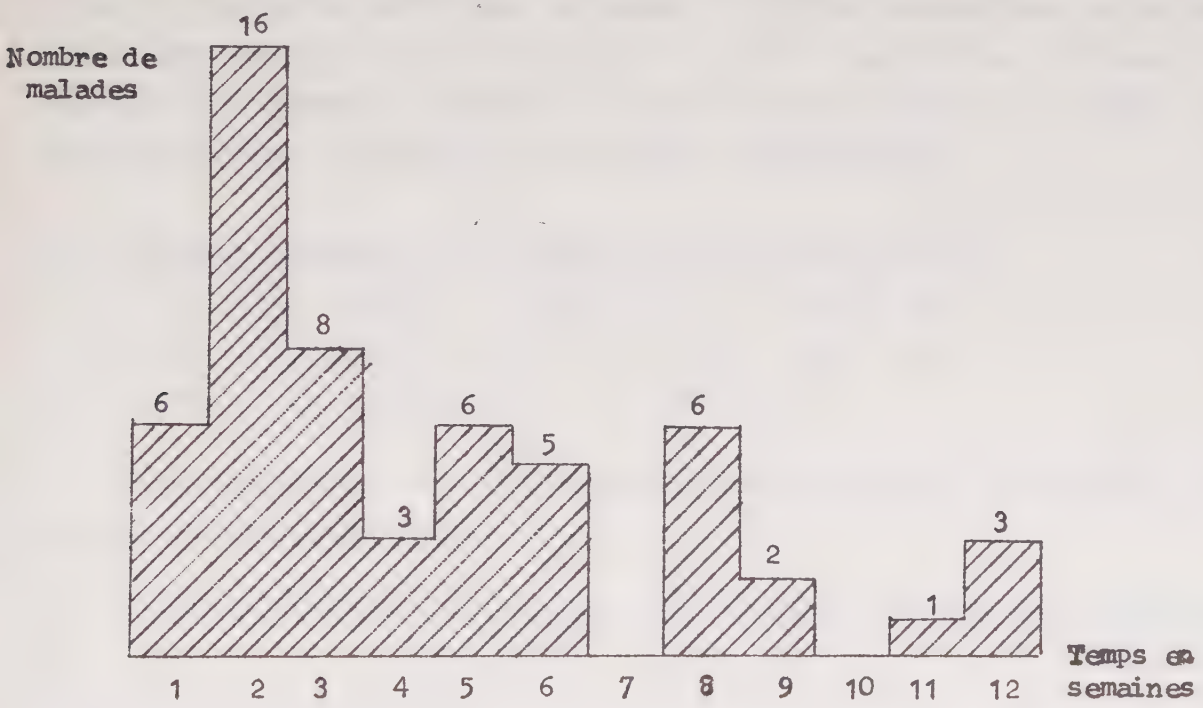
- 15 malades présentent des anomalies
- 7 transaminases élevées
- 8 bilirubines élevées (2 fois associées aux transaminases).
- 2 autres perturbations.

L'étude de la répartition des élévations de transaminases, bilirubine, ou autre, selon les groupes thérapeutiques, est difficile, vu la disproportion des populations. Ainsi la différence de pourcentage des perturbations entre le Groupe A (50%) et le groupe B (37%) n'est pas significative statistiquement.

B - ETUDE DES ELEVATIONS DE TRANSAMINASES

Nous allons étudier en détail les 55 élévations de transaminases observées au cours du traitement. Leur importance, leur date d'apparition, leur évolution, sont les 3 caractères que nous allons analyser conjointement.

Date d'apparition par rapport au Ier jour de traitement



HISTOGRAMME

Nous notons : 33 anomalies dans le Ier mois
16 anomalies dans le 2è mois
6 anomalies dans le 3è mois.

Les perturbations sont donc plus fréquemment observées au tout début du traitement.

	1er mois	2è mois	3è mois
TOTAL DES MALADES	33	16	6
GROUPE A : 42	28	10	4
GROUPE B : 6	1	4	1
GROUPE C : 7	4	2	1

TABLEAU N° 6 : Il montre la répartition dans le temps de l'anomalie initiale selon le groupe thérapeutique.

Nous y notons que 28 anomalies sur 42 apparaissent le Ier mois dans le groupe A contre une sur 6 dans le groupe B. Un test statistique montre qu'il existe une relation significative entre la date d'apparition de l'anomalie et le type du traitement. Le groupe C semble confirmer également le rôle de la Rifampicine dans l'apparition précoce des perturbations.

L'étude du niveau de la première perturbation montre :

- Un chiffre initial inférieur à 100 U. dans 37 cas
- Un chiffre compris entre 100 et 250 U. dans 13 cas
- Un chiffre supérieur à 250 U. dans 5 cas.

Une répartition selon les groupes thérapeutiques peut être faite. Elle est donnée dans le tableau suivant :

	50 à 100 U.	100 à 150 U.	250 U.	TOTAL des élévations de transamin.
122 malades GROUPE A - INH + AMP.	27	10	5	42
29 malades GROUPE B - INH + X	5	1	0	6
40 malades GROUPE C - AMP + X	5	2	0	7

TABLEAU N°7 - Répartition des anomalies en fonction des groupes thérapeutiques.

Le graphique n° 1 fait une synthèse de ces 2 paramètres en fonction des groupes thérapeutiques.

Nous trouvons :

GROUPE A - 42 hypertransaminasémies :

27 anomalies inférieures à 100 U.
dont 17 dans le Ier mois
7 dans le 2è mois
3 dans le 3è mois

10 anomalies supérieures à 100 U., inférieures à 250 U.
dont 8 dans le Ier mois
1 dans le 2è mois
1 dans le 3è mois

5 anomalies supérieures à 250 U.
dont 3 dans le Ier mois
2 dans le 2è mois.

GROUPE B - 6 hypertransaminasémies :

5 anomalies inférieures à 100 U :
dont 1 dans le Ier mois
3 dans le 2è mois
1 dans le 3è mois

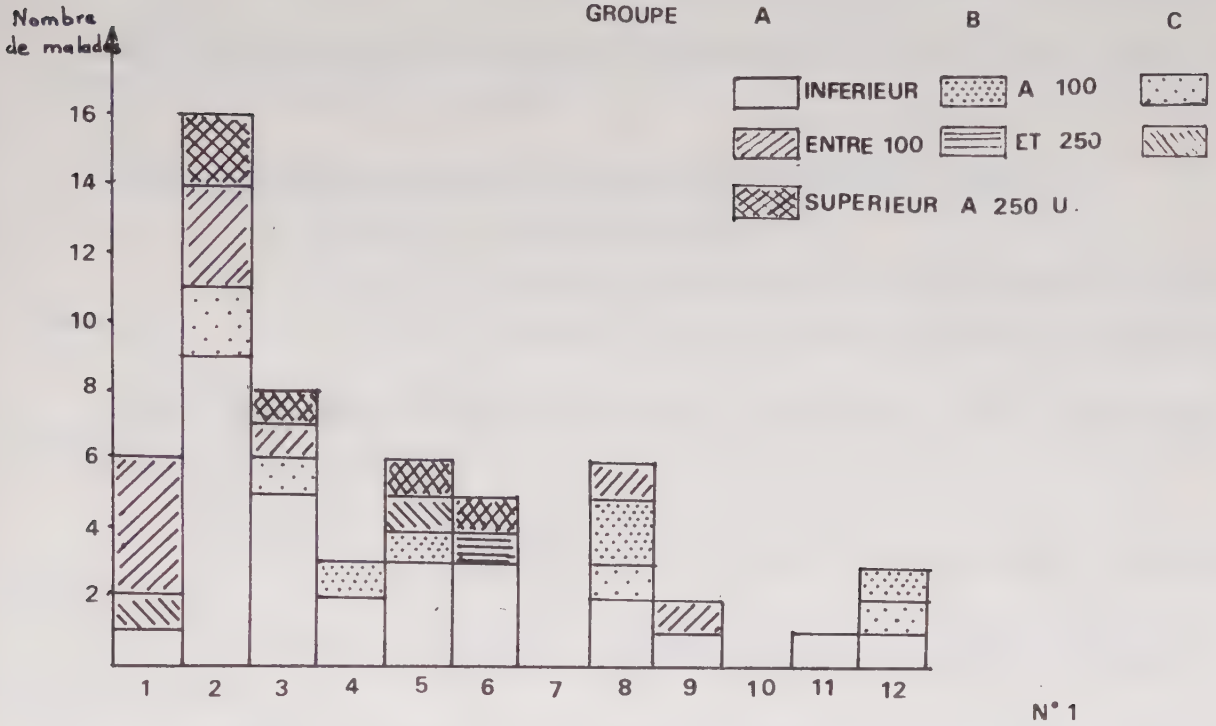
1 anomalie supérieure à 100
dans le 2è mois.

GROUPE C - 7 hypertransaminasémies :

5 anomalies inférieures à 100 U.
dont 3 dans le Ier mois
1 dans le 2è mois
1 dans le 3è mois

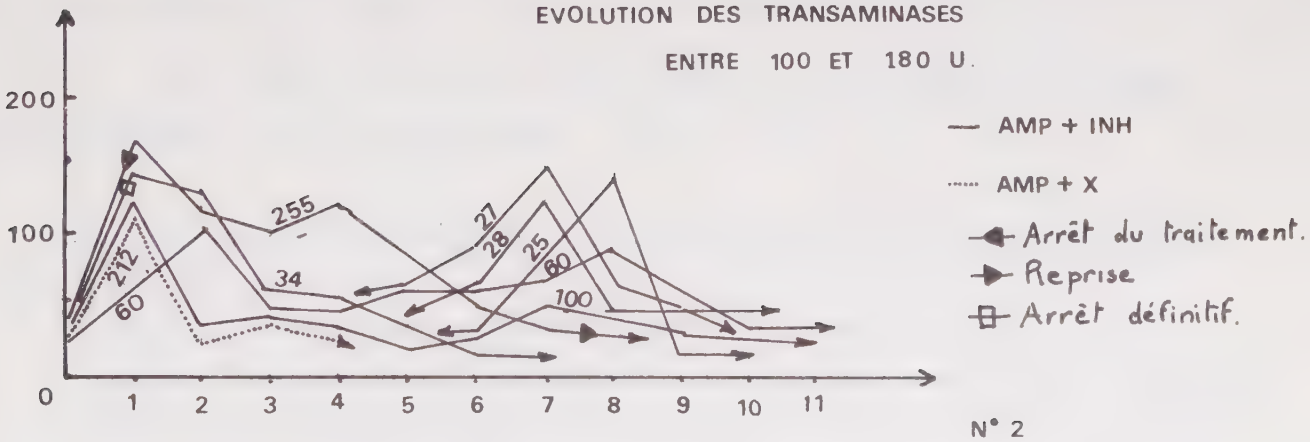
2 anomalies supérieures à 100 U., inférieures à 250 U. :
dont 1 dans le Ier mois
1 dans le 2è mois.

HISTOGRAMME DES ELEVATIONS DES TRANSAMINASES SELON LES GROUPES ET LES NIVEAUX.



N° 1

EVOLUTION DES TRANSAMINASES ENTRE 100 ET 180 U.



N° 2

Cet exposé détaillé semble confirmer la fréquence plus grande des anomalies importantes en début de traitement dans les groupes recevant de l'AMP.

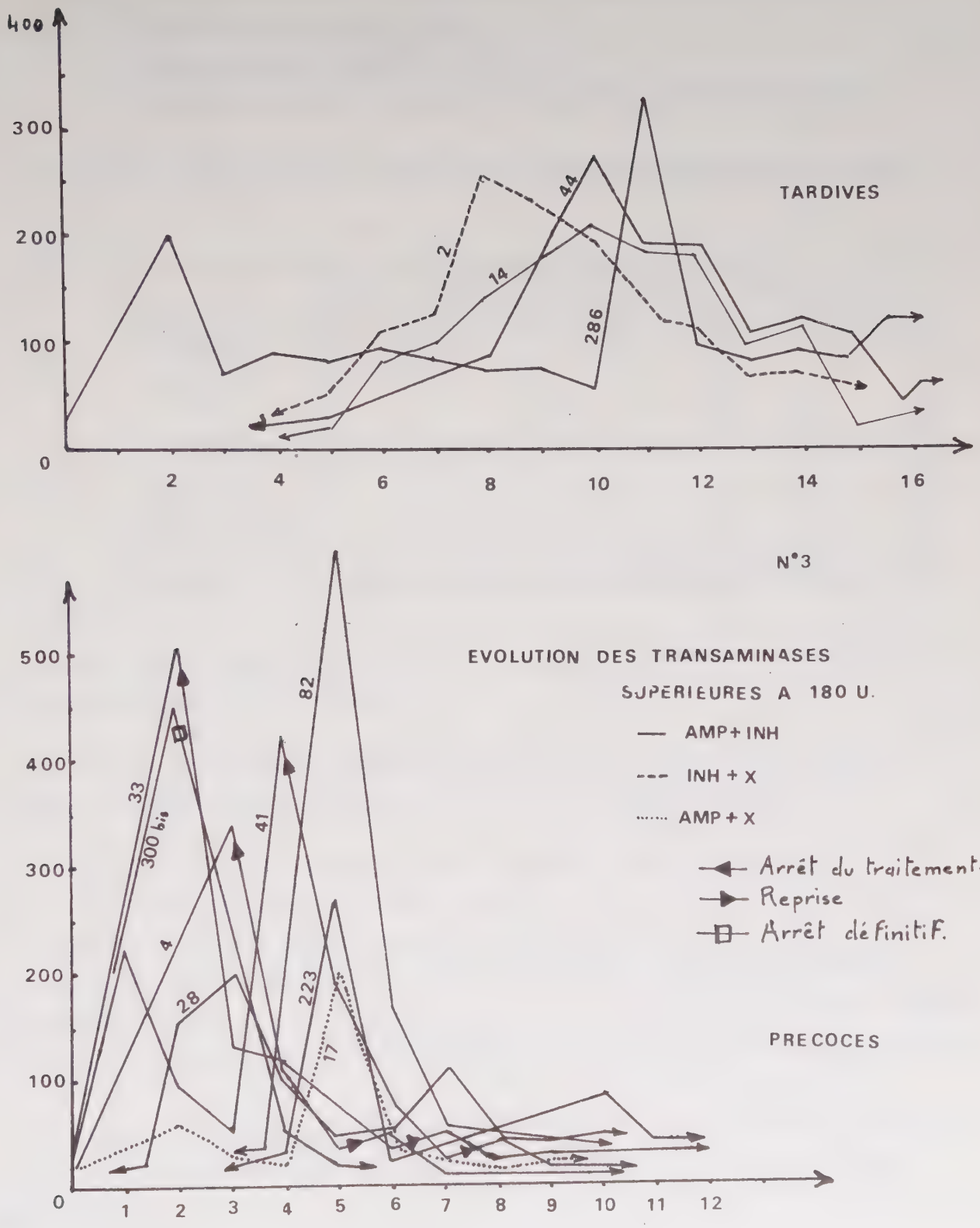
Le groupe B comporte trop peu de malades pour qu'une comparaison statistiquement significative puisse être effectuée.(Pour ces anomalies importantes).

L'évolution des perturbations des transaminases est étudiée en fonction du taux de la Ière anomalie constatée.

- Sur 37 hypertransaminasémies initiales inférieures à 100 U.,
  - 34 ne dépassent jamais cette limite.
  - Pour les 3 autres malades, les chiffres maximum d'anomalies, qui se situent tous vers la IOè-IIè semaines, se normalisent sans arrêt du traitement.

- Les 13 anomalies situées initialement entre 100 et 250 U. (graphique n° 2 et n° 3) ne dépassent jamais 250 unités.
  - Dans 11 cas :
    - Une fois le traitement est arrêté et n'est pas repris. (maximum du pic - 140 U.)
    - Une fois le traitement suspendu pendant 7 semaines est repris sans difficulté.
    - Dans les 9 autres cas nous observons une normalisation progressive sans arrêt du traitement.
  - Dans un seul des 2 cas qui excèdent secondairement 250 U. le traitement est interrompu 4 semaines et repris sans difficultés.(Obs. n° 41)
  - Dans l'autre cas le pic isolé à 300 U. en IIè semaine n'entraîne aucune suspension de la thérapeutique. (Obs. n° 286)

Les anomalies initialement supérieures à 250 U. au nombre de 5 (graphique n° 3), conduisent à :
- Un arrêt définitif du traitement sans essai de reprise, (obs.n°300bis)
- 2 arrêts temporaires de 2 à 4 semaines avec ensuite reprise bien supportée
- Poursuite du traitement dans 2 cas avec ensuite normalisation progressive (retour à des chiffres inférieurs à 200 U. en 3 jours).


400
300
200
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
TARDIVES
2
14
44
286
N°3
EVOLUTION DES TRANSAMINASES
SUPERIEURES A 180 U.
AMP+INH
INH + X
AMP + X
Arrêt du traitement.
Reprise
Arrêt définitif.
500
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
33
300 bis
4
28
41
82
223
17
PRECOCES

Au total, sur les 55 malades présentant une transaminasémie élevée :

- 34 malades n'ont jamais dépassé 100 U.
- 14 malades n'ont jamais dépassé 250 U.
- 7 malades présentent un chiffre d'anomalies supérieure à 250 U.

Le tableau suivant montre la répartition dans les groupes thérapeutiques :

	Inf. à 100 U.	100 à 250 U.	Sup. à 250 U.
GROUPE A	26	9	7
GROUPE B	3	3	0
GROUPE C	5	2	0
TOTAL DES MALADES : 55	34	14	7

TABLEAU N° 8 - Anomalies maximum selon les groupes thérapeutiques.

Il nous paraît intéressant d'étudier les perturbations des transaminases qui sont supérieures à 180 unités.

Les 34 cas où l'anomalie maximum n'a pas atteint cette limite paraissent mineures. Il s'agit le plus souvent d'un examen perturbé une seule fois.

L'analyse des 21 perturbations, où à l'un des examens un dosage supérieur à 100 U. est constaté nous montre une subdivision en 2 grands groupes. Le seuil de 180 unités, 4 fois la valeur normale maximale, nous permet de voir que pour les 9 cas qui restent inférieurs à 180 U. l'anomalie maximale est proche de l'anomalie initiale, si elle n'est pas celle-ci. Il s'agit alors du même phénomène dont la normalisation est obtenue rapidement, dans un délai de 1 à 3 semaines.

Parmi ces 9 malades, nous avons déjà signalé une suspension de la Rifampicine et un arrêt définitif sans que les signes cliniques et biologiques soient inquiétants.

Les 12 patients ayant présenté une anomalie supérieure à 180 unités peuvent être analysés par rapport à la population générale de l'enquête. Il faudrait que les différences soient importantes pour qu'apparaissent des regroupements statistiquement significatifs, étant donné le faible nombre d'anomalies examinées.

Nous notons 7 femmes sur I2 alors qu'elles représentent 25% de la population.

Nous trouvons une répartition équivalente en ce qui concerne les âges, l'amaigrissement, l'étendue de la tuberculose.

Quant à l'éthylisme, s'il apparaît moins fréquent, 2 cas, il doit être comparable à la population de l'enquête.

Nous ne notons aucune différence dans les antécédents et dans la pathologie hépatique.

Les doses de Rifampicine supérieures à 10 mg/kg pour 8 malades/12, d'Isoniazide supérieures à 8 mg/kg pour 7/12 sont plutôt plus élevées que pour le total des malades (50% de doses fortes).

4 malades pour lesquels la pathologie associée mérite d'être discutée, seront revus en détail plus loin.

Les 12 malades présentant des anomalies supérieures à 180 U. reçoivent :

- 10 fois une thérapeutique associant INH et AMP
- 1 fois INH seul
- 1 fois AMP seul.

Ces 12 anomalies peuvent se subdiviser en 2 sous-groupes selon la date d'apparition :

. Pour 7 des 9 malades ayant présenté une anomalies supérieure à 180 unités dans les 6 premières semaines (cf. graphique n° 3) il s'agit d'un pic isolé qui atteint 560 unités dans 1 cas (obs. n° 82).

Dans ces 7 cas les examens effectués la semaine suivante montrent une chute rapide vers la normalisation. Il ne semble pas d'ailleurs que la suspension de la thérapeutique n'intervienne dans cette évolution favorable.

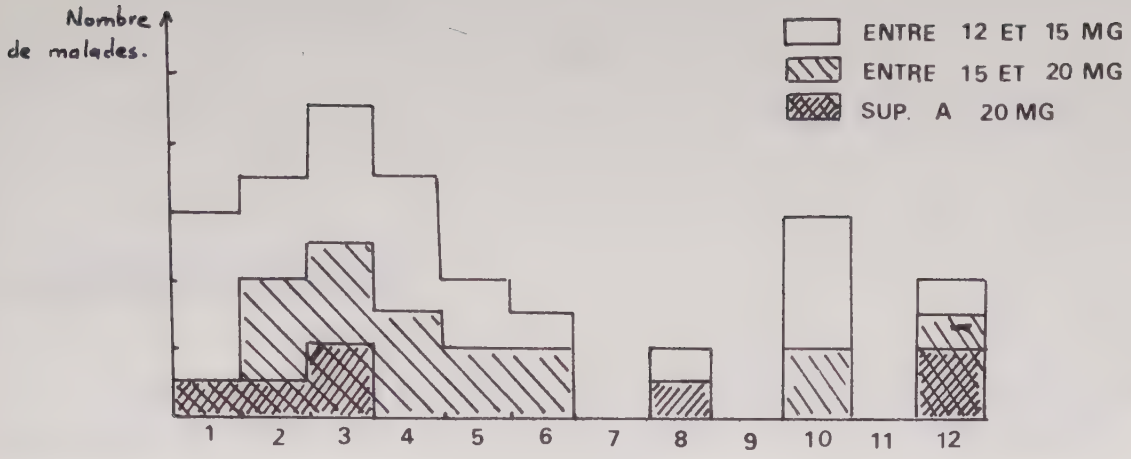
· 3 malades dont l'anomalie se situe après la 6è semaine de traitement présentent des dosages anormaux à plusieurs examens successifs qui restent inférieurs à 250 U. La normalisation complète est lente à apparaître.

- Une malade (obs. n° 2) présente une pleurésie considérée comme tuberculeuse jusqu'à un examen histologique montrant une origine cancéreuse.

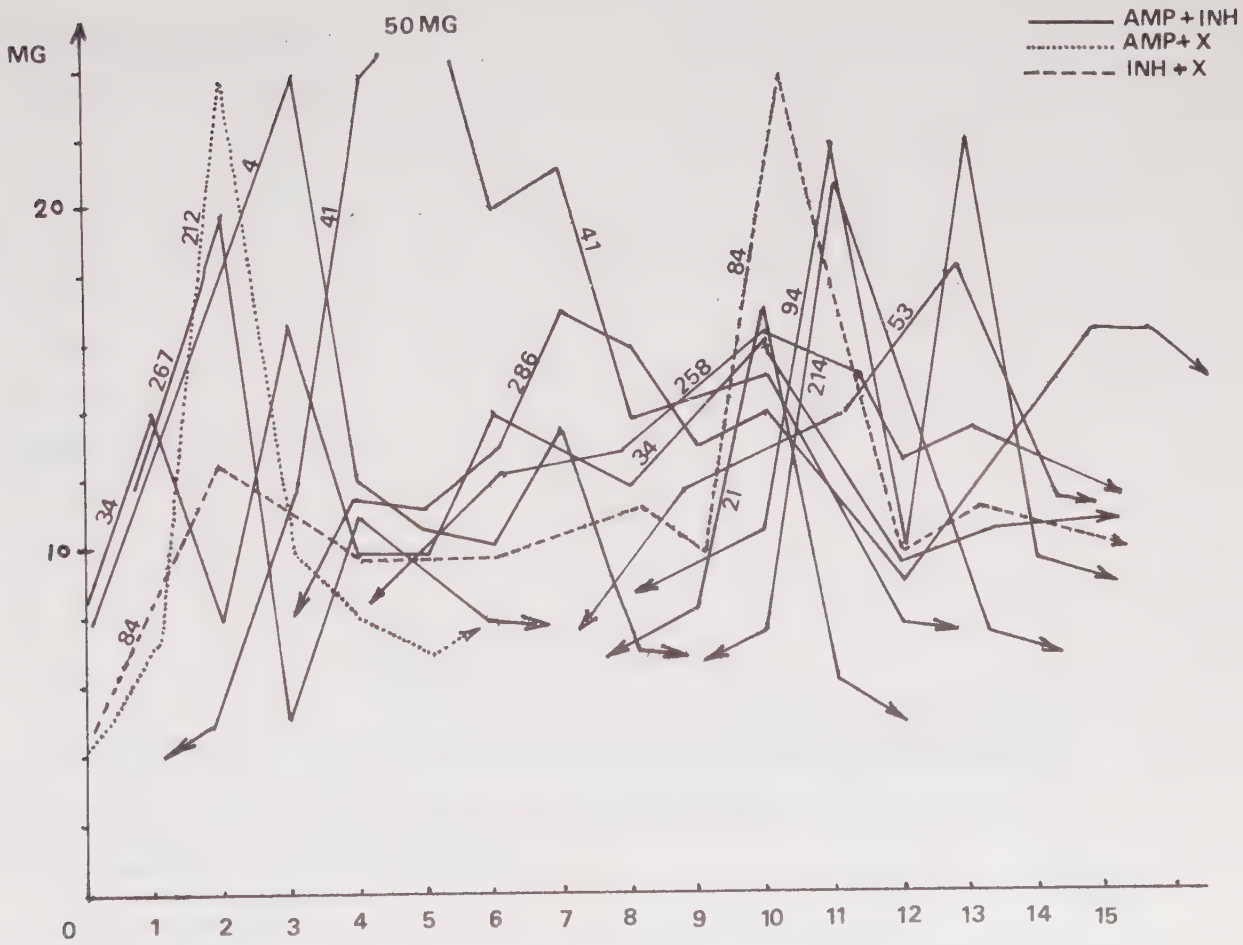
- Les 2 autres patients (obs. n° 14 et 44) sont des sujets jeunes, traités par AMP et INH en association. Les doses de Rifampicine sont de 12 et 13 mg/kg. Chez ces 2 sujets non éthyliques, dont le bilan clinique et biologique est par ailleurs satisfaisant, la thérapeutique n'est pas arrêtée et la normalisation est obtenue progressivement. (Antigène Australia négatif).

· 2 malades ont présenté des élévations de transaminases à rechute, ces observations intéressantes concernent 2 femmes allergiques et seront détaillées plus loin (n° 41 et 286).

Au total, sur I2 malades, dont le maximum d'anomalie est supérieur à 180 U., 7 fois lesdosages anormaux sont précoces, dans les 6 premières semaines, 3 fois ils se situent après la 6è semaine, 2 fois il s'agit d'évolutions à rechutes.



HISTOGRAMME DES ELEVATIONS DES BILIRUBINES, NIVEAUX. N° 4



EVOLUTION DES BILIRUBINES ASSOCIEES A DES TRANSAMINASES ELEVEES N° 5

C - ETUDE DES BILIRUBINES

1.- Nous observons 48 élévations des bilirubines. L'importance de ces élévations est en règle réduite puisque nous ne notons que 2 ictères.

La répartition est la suivante :

Entre 12 et 15 mg : 27 cas

- 1er mois - 16
- 2è mois - 5
- 3è mois - 6

Entre 15 et 20 mg : 14 cas

- Ier mois - 9
- 2è mois - 2
- 3è mois - 3

Supérieure à 20 mg : 7 cas

- Ier mois - 4
- 2è mois - 1
- 3è mois - 2

2 examens parmi ces 7 dépassent 27 mg (ictères).

Le graphique n° 4 nous montre la répartition semaine par semaine.

Ici également la précocité des perturbations semble se retrouver :

- 29 anomalies sur 48 le Ier mois
- 9 le second mois
- 10 le 3è mois

2 - Les perturbations de la bilirubine sont observées de façon isolée (transaminases normales), dans les deux cas.

La répartition selon les groupes thérapeutiques est la suivante :

- Groupe A - 13 cas
- Groupe B - 5 cas
- Groupe C - 6 cas.

Le schéma suivant montre le détail de la répartition dans les groupes :

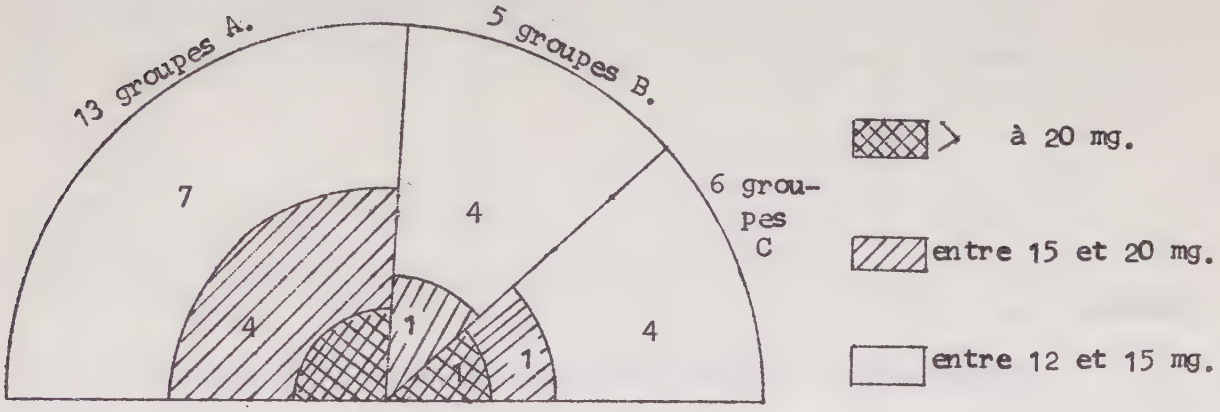


Schéma n° 9

On peut voir le niveau faible des anomalies, 3 fois seulement supérieures à 20 mg et toujours inférieures à 25 mg.

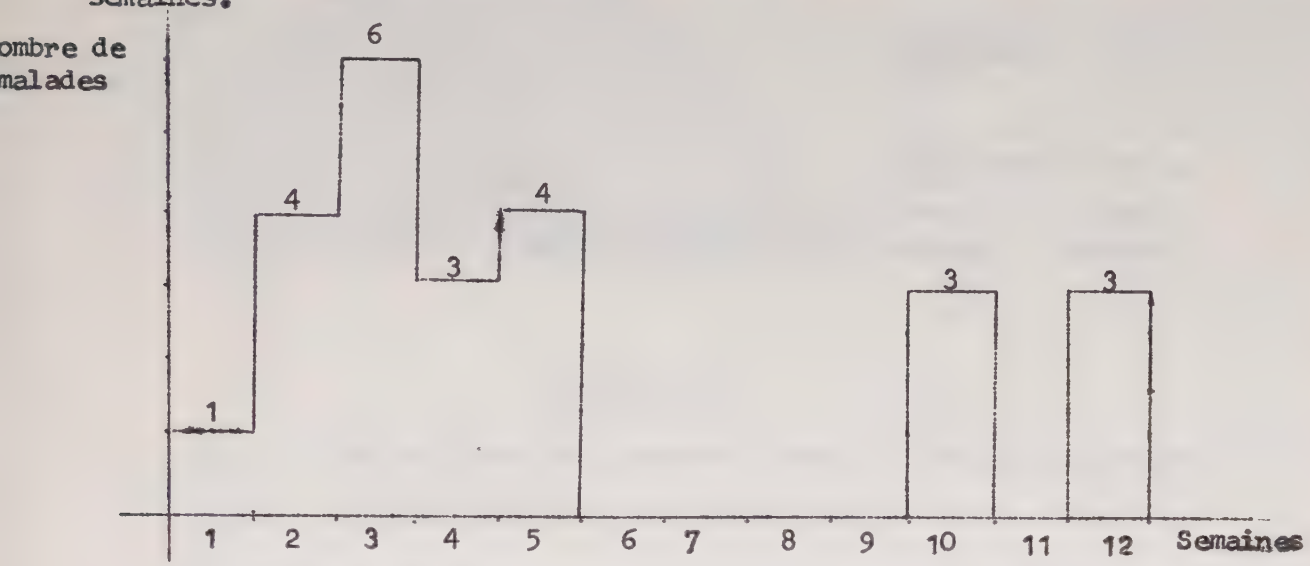
La répartition dans le temps apparaît quelconque.

L'étude de l'évolution montre que les perturbations observées restent isolées, un niveau normal étant atteint au maximum en 2 semaines.

Au total, la répartition selon les groupes thérapeutiques ne permet pas d'observer de corrélations particulières, ni avec les valeurs maximum ni avec la date d'apparition.

3.- Les 24 élévations de la bilirubine associées aux élévations des transaminases montrent une fréquence plus grande des anomalies au début du traitement.

L'histogramme suivant permet de noter I8 perturbations dans les 5 premières semaines.



GRAPHIQUE N° IO - répartition dans le temps des anomalies

Le niv eau atteint selon les groupes thérapeutiques est le suivant :

Groupe A - 21 malades :

entre 12 et 15 mg : 4 cas
entre 15 et 20 mg :13 cas
entre 20 et 25 mg : 2 cas
plus de 25 mg : 2 cas

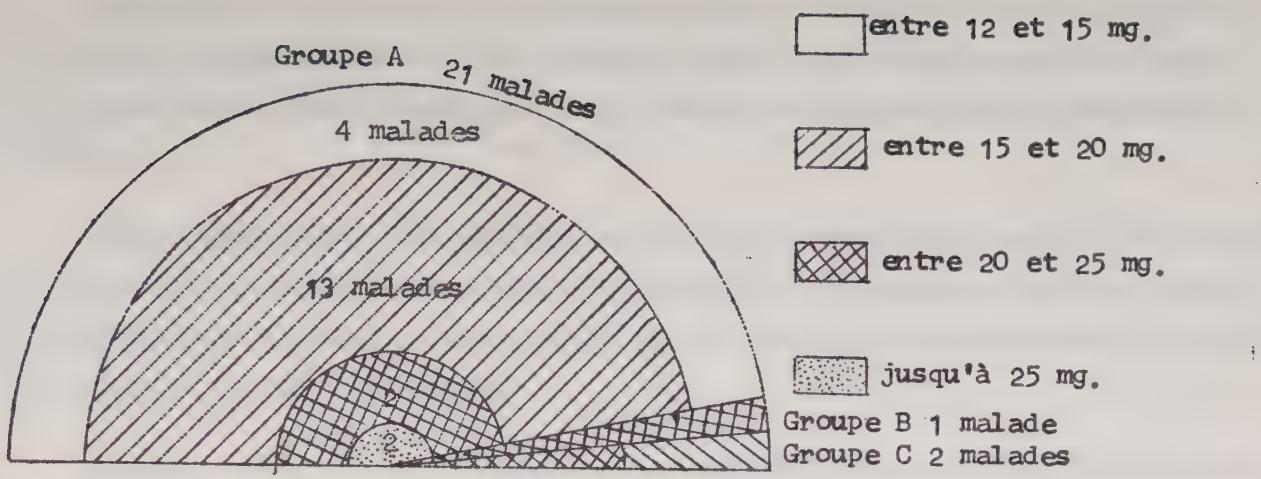
GROUPE B :

1 malade compris entre 20 et 25 mg.

GROUPE C :

2 malades : 1 entre 15 et 20 mg
1 entre 20 et 25 mg.

On voit que dans le groupe A, sur 21 élévations, 17 sont inférieures à 20 mg.



SCHEMA N° 11

Répartition des niveaux d'anomalies selon les groupes thérapeutiques.

Les schémas suggèrent une fréquence plus élevée des anomalies notables dans le groupe A, sans que cependant une corrélation statistique puisse être établie étant donnée la faible importance des effectifs.

L'étude de l'évolution est faite en tenant compte de la durée de l'anomalie observée.

Ces 24 élévations de la bilirubine se subdivisent en 2 groupes :

- 11 cas où un seul examen est perturbé
- 13 cas où plusieurs examens successifs sont anormaux.

L'étude des 11 cas où seul un dosage est supérieur à 12 mg, montre qu'il s'agit en règle d'élévations modérées de bilirubine mixte. Nous trouvons 4 cas entre 15 et 20 mg, les 7 autres étant inférieurs à 15 mg.

L'association avec une élévation des transaminases est fortuite sauf dans un cas (obs. n° 33) rapporté plus loin.

L'étude des 13 cas dont nous pouvons suivre l'évolution sur le graphique n° 5 montre une association assez fréquente avec une élévation concomittante des transaminases (cf. graphique n° 3 - courbe de transaminasémies supérieure à I80 U.).

Nous pouvons noter que, parmi ces I3 cas, les anomalies les plus importantes sont situées en début de traitement et intéressent des malades traités avec de la Rifampicine. Mais nous devons souligner de nouveau qu'aucune corrélation statis statistique ne peut être établie.

Quelques malades parmi ces I3, présentent des dosages de bilirubinémie qui restent subnormaux, oscillant entre 15 et 20 mg; durant plusieurs semaines.

BILIRUBINE	12 à 15 mg	15 à 20 mg	20 à 25 mg	> à 25 mg
TRANSAMINASES 50 à 100 U.	0	3	1	0
100 à 250 U.	0	2	1	1
> à 250 U.	1	0	0	2

11 malades du groupe A

Niveau de la bilirubine et des transaminases. TABLEAU N° 12

Groupe B - 1 malade dont la bilirubine est à 24 mg et les transaminases inférieures à 100.

Groupe C - 1 malade dont la bilirubine est à 24 mg et les transaminases supérieures à 100.

Ces données nous montrent la corrélation existant entre les niveaux atteints par les 2 types d'anomalies. Nous notons que les élévations supérieures à 20 mg paraissent être accompagnées plus fréquemment de transaminases supérieures à 100 U.

Les 2 ictères constatés chez des malades dont les bilirubinémies sont supérieures à 25 mg (28 et 50 mg) avec élévation concomittante des transaminases (330 U et 550 U) seront étudiés en détails et discutés dans les suites de l'exposé.

En résumé, parmi les 48 élévations de bilirubine que nous venons d'étudier, seules 7 ont été supérieures à 20 mg. Les suspensions ou arrêts de traitement ont été décidés davantage sur l'étude des taux de transaminases. Nous n'avons jamais observé d'élévations de la bilirubine lors de la reprise du traitement.

4.- Etude des phosphatases :

Les anomalies des phosphatases sont peu nombreuses, 8 au total, dont 3 associées à d'autres anomalies et 5 isolées. Il s'agit d'élévations toujours inférieures à 10 U sauf dans l'observation n° 2 rapportée plus loin.

Leur répartition par rapport au début du traitement nous paraît quelconque Il s'agit en règle d'un dosage anormal constaté une seule fois, dont la normalisation est immédiate sans arrêt du traitement.

Aucun caractère saillant n'apparaît à l'étude de ce petit nombre de patients.

Nous notons que la très grande majorité des élévations de bilirubine ne s'accompagne pas de modification des phosphatases.

Seul un des malades ictériques présente une hyperphosphatasémie..

Les 2 anomalies isolées, un temps de Quick inférieur à 55%, un taux de cholestérol total inférieur à 1,50 g/l, ne correspondent à aucune donnée de la clinique et ne sont retrouvés qu'une seule fois. Ces 2 perturbations paraissent donc négligeables.

CHAPITRE III - ANALYSE ET DISCUSSION

Dans cette dernière partie étudiant les anomalies à l'intérieur des groupes thérapeutiques nous essayons de dégager un schéma physiopathologique.

La confrontation des perturbations biologiques avec les données cliniques peut permettre la mise en évidence du mode d'agression hépatique en cause.

Nous nous attachons à considérer non plus les différents types d'anomalies biologiques séparément mais regroupés selon le mécanisme pathogénique.

Dans chaque groupe thérapeutique nous exposons, les observations qui nous semblent importantes selon un schéma standard, nous permettant ensuite de discuter le rôle des différents facteurs.

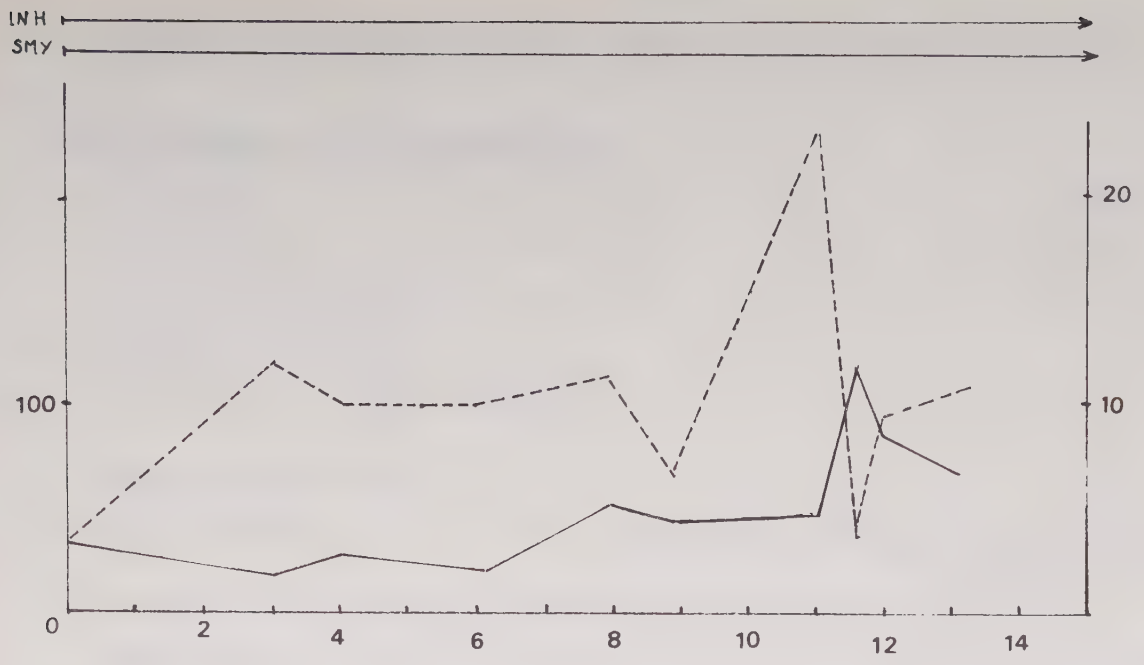
Le groupe B (INH + X) numériquement réduit (29 malades) comprend 11 malades (soit 37 p. 100) dont l'évolution est au moins légèrement anormale.

5 élévations isolées de la bilirubine sont toutes inférieures à 20 mg, d'évolution bénigne.

Sur 6 élévations de la transaminasémie (soit environ 17 p.100); 5 restent constamment inférieures à 180 U.

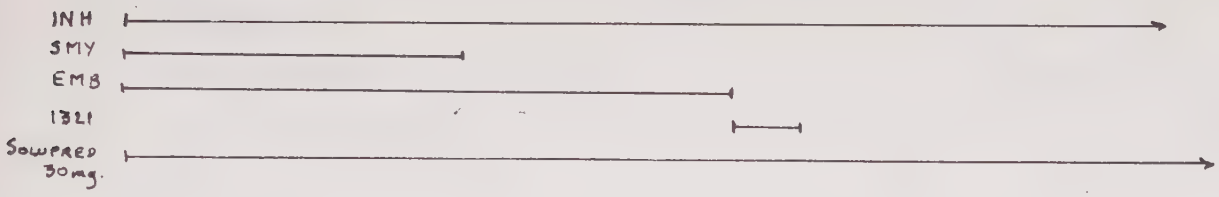
Ces 6 malades sont 3 fois éthyliques avec une hépatomégalie, 2 fois amaigris de plus de 10 p. 100, 4 fois traités avec des doses supérieures à 8 mg/kg d'Isoniazide.

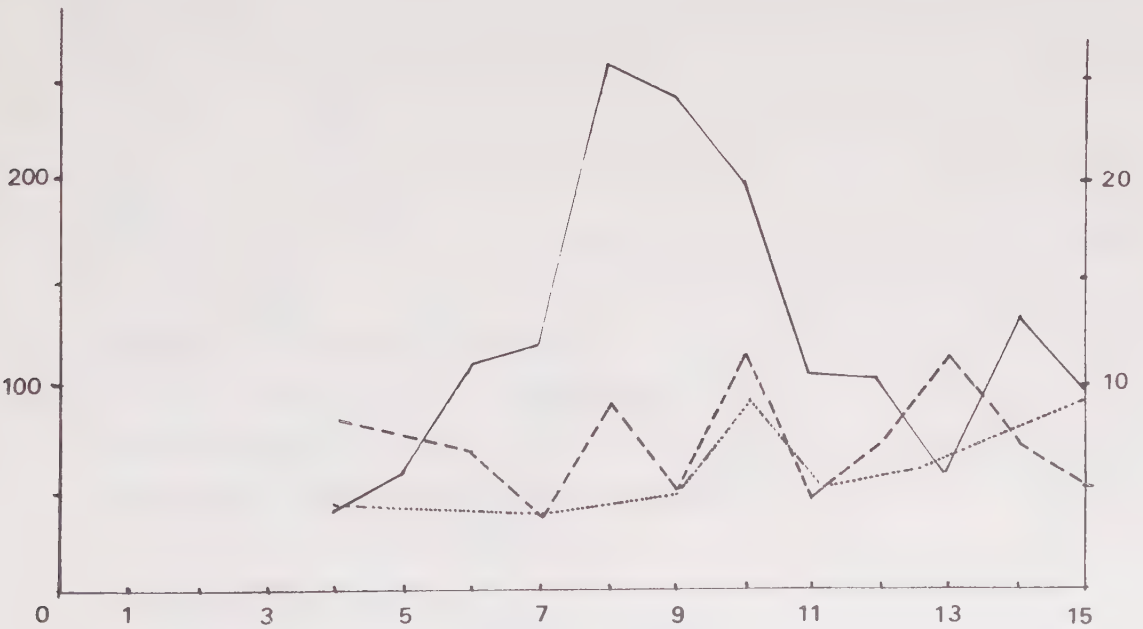
Il faut noter la régression des troubles sans arrêt de la thérapeutique, sauf dans un cas.



BRA... MARCEL N° 84

TRANSA.
BILIRUBINE
PHOSPHA.





LEP... SR. N°2

2 Observations retiennent notre attention : (graphiques P 44 bis)

1.- BRA... Marcel, 44 ans, Obs. n° 84

- Français
- Ethylique
- Avec hépatomégalie (13 cm)
- Tuberculose moyenne
- Traitement par INH (6,8 mg/kg)

SMY

" - Bilan initial normal
- En 11è semaine élévation de la bilirubine à 24 mg (18 mg de bilirubine conjuguée)
- Elévation des transaminases à 130 U. quelques jours plus tard.
- Normalisation des 2 paramètres en une semaine sans arrêt de traitement.

2.- LEP... Sr Marie Marcelle, 53 ans, Obs. n° 2

- Française
- Non éthylique
- Avec hépatomégalie
- Non amaigrie (+ 6 kg)
- Pleurésie
- Traitée par INH (9,1 mg/kg)

SMY

EMB

- Bilan initial normal
- Elévation progressive des transaminases à partir de la 6è semaine du traitement
- Maximum à 250 U. en 8è semaine
- Pas de modification de la bilirubine
- Hyperphosphatasémie à 11 U.B.
- Le reste du bilan biologique est normal
  - Fer sérique 100 /100 ml
  - Protides 68 g/l
  - BSP et tests de traversée normaux
- La recherche d'antigène Australia est négative au maximum du pic.

- La régression des anomalies est lente et la normalisation n'est pas totale.
- L'Isoniazide est constamment poursuivi
- L'épanchement initialement considéré comme tuberculeux est intarissable
- La ponction biopsie de plèvre permet le diagnostic d'adénocarcinome
- La laparotomie exploratrice montre des granulations péritonéales et au fond du cul de sac de Douglas.
- Le foie est normal au toucher

La seule malade de ce groupe dont les taux de transaminases sont supérieurs à 180 U. est particulièrement difficile à analyser. En effet la pleurésie d'origine non pas tuberculeuse mais cancéreuse rend l'étude des responsabilités malaisée.

L'évolution traînante des anomalies, la régression partielle peuvent faire penser à un mécanisme viral en principe écarté par la négativité de l'antigène Australia.

Par contre, malgré les données de la laparoscopie, une métastase hépatique ne peut être totalement éliminée, accréditée par l'hyperphosphatasémie/

La normalisation est obtenue au bout de plusieurs semaines après un dernier crochet à 140 U.

La 2è observation où sont notées conjointement, une élévation de la bilirubine et des transaminases nous amène à discuter le problème des hépatites associées à une cholostase.

POPPER et Coll., en I965, font état d'une étude de la toxicité de diverses drogues et attribuent à l'Isoniazide la responsabilité d'hépatites de type allergique, telles qu'on a pu les décrire pour les hormones anabolisantes. Ils opposent le mode d'action de ces drogues, non spécifiques à d'autres bien codifiées, comme par exemple l'halothane.

Le point d'impact de ces drogues tel l'Isoniazide se situerait à la fois au niveau de la cellule hépatique et au niveau de l'appareil sécréteur de la

bile, ce qui expliquerait les deux types d'anomalies biologiques constatées, hypertransaminasémies, hyperbilirubinémies à prédominance conjuguée.

SCHERRER et SMITH d'autre part en I969 signalent 10 p. 100 d'hypertransaminasémie chez des sujets traités par l'Isoniazide.

Si le nombre réduit de malades ne permet pas de comparer nos chiffres avec ceux de la littérature, nos résultats semblent aller dans le sens des travaux précédents, en particulier des auteurs américains.

GROUPE C (AMP + X)

13 malades dans le groupe C (AMP + X) présentent une modification de la bilirubine ou des transaminases (13 sur 39 cas traités soit 33 p.100)

Parmi les bilirubines isolées (6 cas), une seule observation est intéressante (les 5 autres restent inférieures à 20 mg).

1.- CHA... Mustapha, 35 ans, Obs. n° 62

- Marocain
- Non éthylique
- Ayant maigri de moins de 10 p. 100
- Tuberculose minime
- Traité par AMP 10,2 mg/kg
  EMB
- Bilan avant traitement normal
- Elévation de la bilirubine à 22 mg la première semaine; très nettement conjuguée (5 mg de bilirubine libre).
- Normalisation en une semaine sans arrêt du traitement.

Parmi les modifications des transaminases (7 cas) un malade seul présente un dosage supérieur à 180 U. (Cf. graphique n° 3), dont voici l'observation :

2.- GAR... Antonio, 48 ans, Obs. n° 17

- Portuguais
- Non éthylique

- Non amaigri
- Atteint d'une tuberculose moyenne
- Traité par AMP 9,7 mg/kg
  EMB
  SMY
- Bilan au temps 0 normal
- Elévation isolée des transaminases en 5è semaine à 200 U., sans signes cliniques.
- Normalisation sans arrêt de traitement en 8 jours.

Nous mentionnons l'observation d'un dernier malade qui présente des modifications à la fois des transaminases et de la bilirubine.

3.- RUE... Claude, 46 ans, Obs. n° 212 (cf. p.51 bis)

- Français,
- Ethylique
- Hépatomégalie
- Cachectique (43 kg)
- Tuberculose grave,

" - Bilan initial montre une rétention de la BSP, des signes discrets d' insuffisance hépato-cellulaire.

- On note à la première semaine du traitement une transaminasémie à 130 U.
- La deuxième semaine la bilirubinémie est à 24 mg (bilirubine libre 20 mg)
- La recherche d'AA est négative.
- La normalisation se fait en une semaine sans arrêt du traitement.
- La tolérance est ensuite excellente.

Au total, sur 13 malades de ce groupe, seules ces 3 observations méritent d'être analysées.

Le premier cas rapporté peut être expliqué vraisemblablement par un mécanisme compétitif au niveau du transfert lors de l'excrétion de la bilirubine conjuguée.

Le deuxième malade fait partie du groupe déjà exposé des élévations des transaminases précoces, sans doute en rapport avec la Rifampicine.

La normalisation se fait sans arrêt du traitement.

Ces anomalies biologiques parfaitement silencieuses cliniquement sont en fait la découverte d'examens systématiques.

Le troisième malade, en très mauvais état général, dont nous notons la normalisation malgré le contexte défavorable, pose le problème de l'atteinte conjointe de la bilirubine et des transaminases; le chiffre élevé de bilirubine libre traduit vraisemblablement l'impossibilité pour le foie de conjuguer à la fois la bilirubine, la BSP, la Rifampicine.

Il n'en reste pas moins qu'à plus ou moins long terme l'adaptation enzymatique est posible.

Quant à la transaminasémie, elle est faiblement augmentée. Du même type vraisemblablement que dans l'observation n° I7.

En définitive dans ce groupe la tolérance des médicaments parait excellente, puisqu'aucun accident notable n'est relevé (1).

Ces constatations sont, sur un petit nombre de malades, en accord avec les données générales de la littérature qui ont toujours souligné la bonne tolérance de la Rifampicine en monothérapie (Un seul cas d'ictère relevé par TACQUET chez un malade recevant du carbutamide).

LE GROUPE A comporte 122 malades traités par AMP et INH, 42 hypertransaminasémies, 34 hyperbilirubinémies, intéressant 52 patients soit 45%. Nous pouvons noter immédiatement que la fréquence des anomalies est sensiblement la même que celle observée pour les groupes B et C.

---

(1) Aucune anomalie des transaminases supérieures à 250 U.
Aucune anomalie de bilirubine supérieure à 25 mg - Aucun ictère.

Parmi les 13 élévations isolées de la bilirubine, 11 restent inférieures à 20 mg, les 2 autres ne dépassent pas 22 mg. L'évolution de ces 2 cas est bénigne sans arrêt du traitement.

Parmi les 42 malades dont les transaminases sont augmentées, on constate 21 fois une association avec des dosages élevés de bilirubine. L'étude de ces 21 cas a déjà été faite plus haut. Seuls 4 malades ont des taux de bilirubine supérieurs à 20 mg. Dans 2 de ces 4 cas, les taux de bilirubines restent constamment inférieurs à 25 mg et les taux de transaminases inférieurs à 180 U.

L'étude des 2 autres observations va être faite plus loin, car elles associent des taux de bilirubine supérieurs à 25 mg et des transaminases supérieures à 250 U.

Nous rapportons les observations des 7 malades ayant présenté des anomalies des transaminases supérieures à 250 U. (1)

L'analyse de l'évolution et des caractères des anomalies inférieures à ce seuil a été rapportée lors de l'exposé des résultats.

1.- FIL... Se Marie Colette, 27 ans, Obs. n° 33

- Française
- Non éthylique
- Amaigrie, plus de 10 %.
- Tuberculose étendue
- Traitement par AMP : 12,8 mg/kg
- INH : 9,5 mg/kg
- EMB
- Elévation des SGOT à 550 U.
  SGPT à 125 U.

alors que la bilirubine est normale, que le reste du bilan est normal.

---

(1) 10 malades seulement présentaient des taux supérieurs à 180 U., soit 8 %.

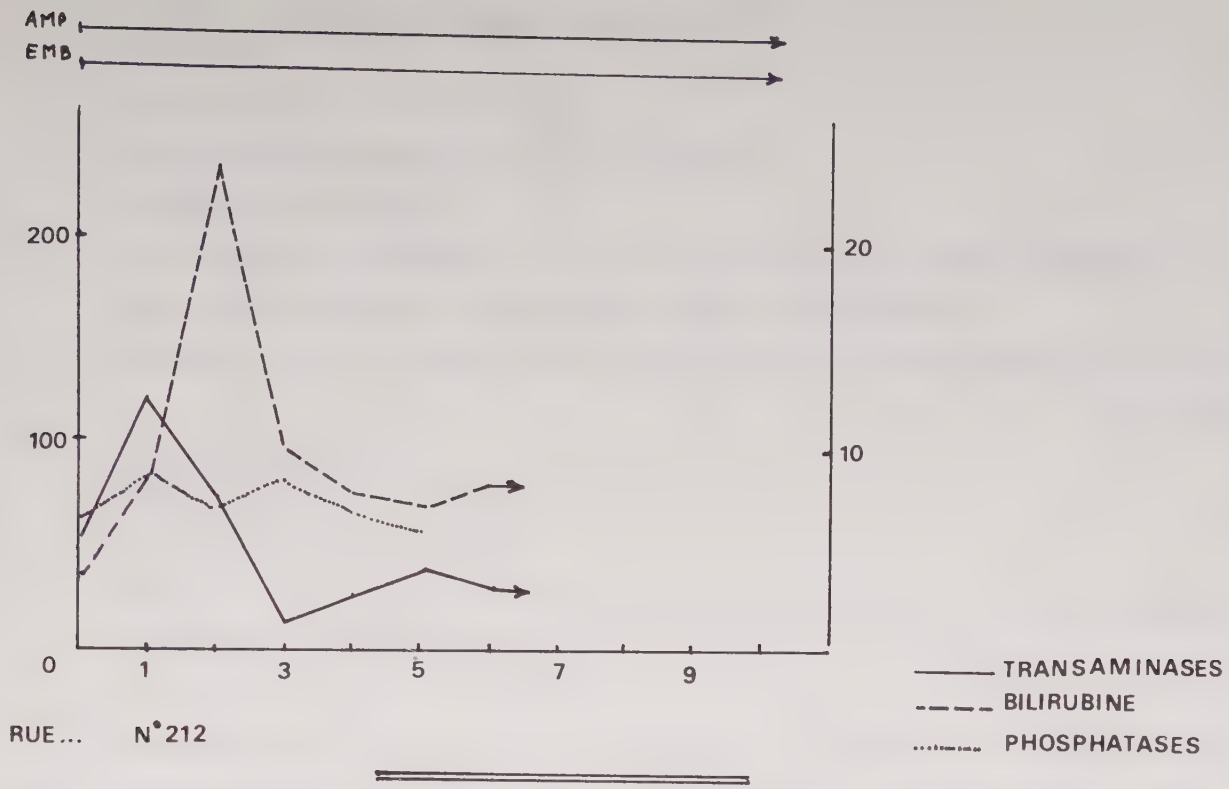
- L'antigène Australia est négatif.
- La Rifampicine seule est interrompue pendant 4 semaines et reprise d'abord à 300 mg pendant une semaine puis à 600 mg ensuite.
- La normalisation presque totale est obtenue en une semaine après le maximum (130 U. la 3è semaine).

2.- LAU... Claudine, 26 ans. Obs. n° 300 bis

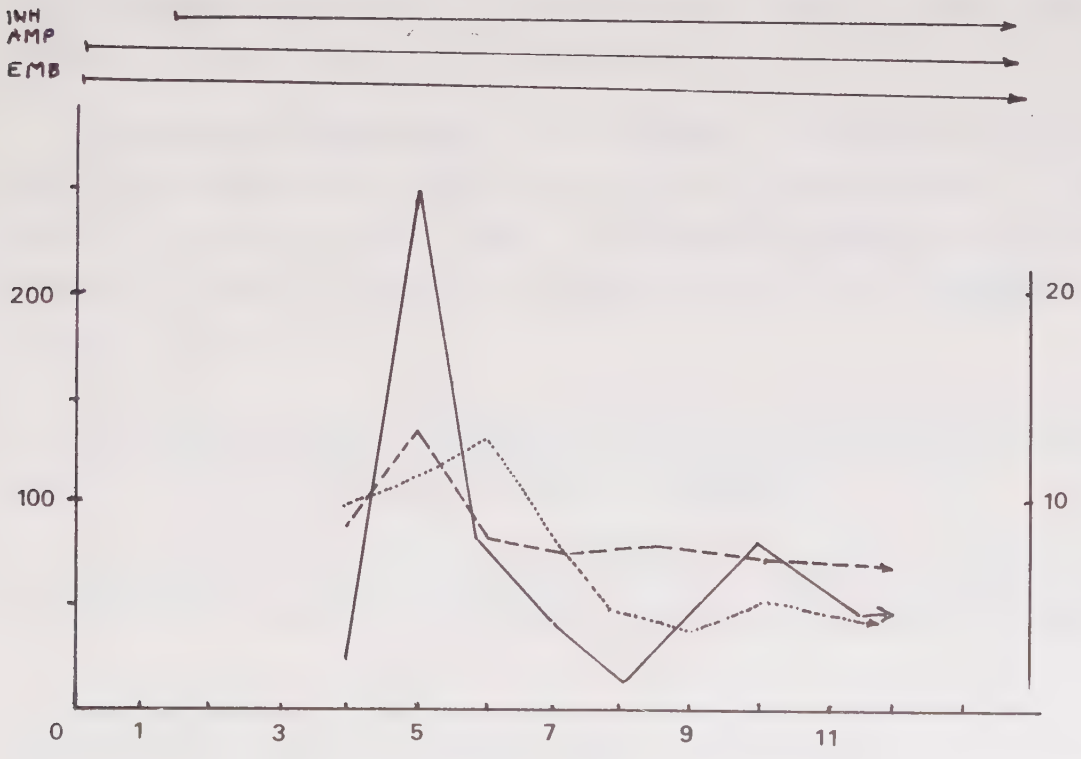
- Française
- Non éthylique
- Non amaigrie
- Tuberculose minime
- Traitée par INH 12 mg/kg
  AMB 12 mg/kg
- Elévation des transaminases à 470 U. SGPT à la 2è semaine du traitement.
  150 U. SGOT
- La bilirubine est normale.
- Les autres examens sont normaux.
- L'antigène Australia est négatif.
- La Rifampicine est arrêtée définitivement sans essai de reprise.
- La normalisation est obtenue en une semaine.

3.- MAN... Pierre 50 ans, Obs. n° 82

- Français
- Ethylique avec hépatomégalie
- Non amaigri
- Tuberculose moyenne
- Traité par INH 7,8 mg/kg
  AMP 10,4 mg/kg
  SMY
- Elévation des transaminases SGPT 700 U. à la 6è semaine du traitement
  SGOT 200 U.
- Les autres examens sont normaux.
- La normalisation est obtenue sans arrêt du traitement en 2 semaines.



RUE... N°212



FER... N°223

4.- FER... Raymond, 41 ans, Obs. n° 223 (Cf. p. 51 bis)

- Français
- Ethylique avec hépatomégalie
- Amaigrissement supérieur à 20 % du poids
- Tuberculose étendue
- Bilan initial montrant une BSP et des tests de traversée perturbés sans signes patents d'insuffisance hépato-cellulaire.
- Apparition en 5è semaine d'une élévation des transaminases à 250 SGPT
  130 SGOT
- Bilirubine à 14 mg
- Phosphatases à 11 U.Bod.
- Antigène Australia négatif
- Normalisation la semaine suivante (transaminases à 30 U.) sans arrêt du traitement et définitivement.

L'étude de ces 4 observations nous montre la précocité des troubles hépatiques et la normalisation rapide. Les transaminasémies comprises entre 250 et 700 U. apparaissent isolées, la bilirubine est normale, le fer sérique est normal, il n'existe aucun signe clinique.

L'analyse des caractères de ces 4 malades, 2 femmes de moins de 30 ans, dont l'une présente une tuberculose grave et un amaigrissement, 2 hommes éthyliques avec une hépatomégalie, dont l'un présente également un amaigrissement et une tuberculose grave, ne permet pas de faire la part de ces facteurs dans l'apparition des anomalies.

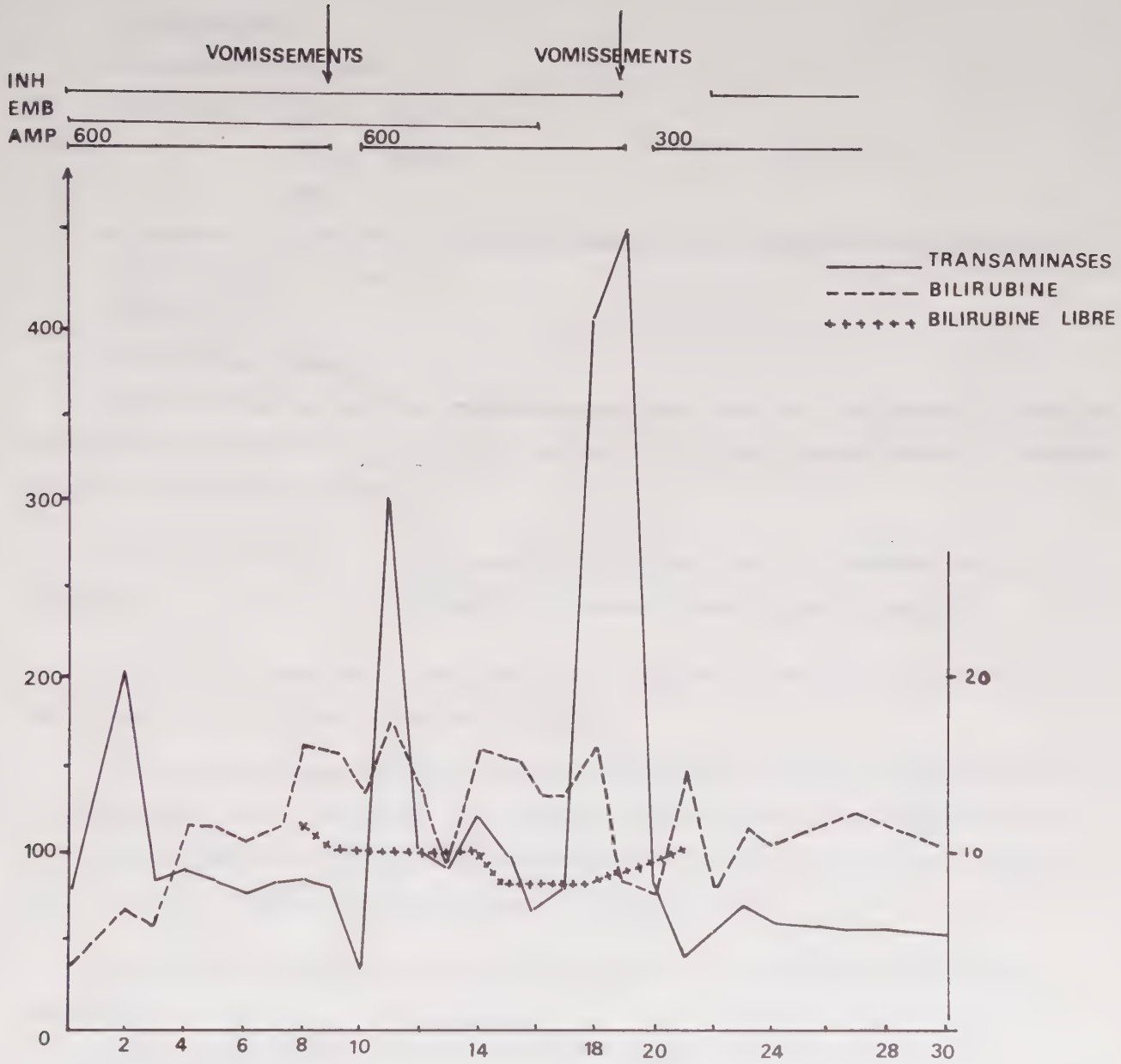
Cependant on note 3 fois des doses élevées d'Isoniazide et de Rifampicine et une fois des doses moyennes chez un éthylique important (1).

L'association des 2 drogues, à des doses en définitive élevées, peut être à l'origine des anomalies constatées qui sont une découverte d'examen systématique.

---

(1) Les dosages des taux sériques d'INH et d'AMP n'ont pas été pratiqués.

SCH.... N° 286


VOMISSEMENTS
VOMISSEMENTS
INH
EMB
AMP
600
600
300
TRANSAMINASES
BILIRUBINE
BILIRUBINE LIBRE
400
300
200
100
0
20
10
2
4
6
8
10
14
18
20
24
28
30

Rapportons isolément l'observation d'une malade qui a présenté des anomalies à rechute.

5.- SCH... Gertrude, 63 ans, Obs. n° 286 (cf.courbe p.51 bis)

- Française
- Non éthylique
- Non amaigrie
- Asthmatique
- Tuberculose moyenne
- Traitée par INH 11 mg/kg
  AMP 15 mg/kg
  EMB
- Présente à la 2è semaine du traitement une élévation des transaminases
  SGPT 250 U.
  SGOT 165 U.
- Bilirubine normale.
- Puis normalisation des transaminases sans arrêt du traitement, élévation modérée de la bilirubine qui restera entre 12 et 18 mg pendant toute la période de surveillance (29 semaines).

- Une première fois en 10è semaine la Rifampicine est arrêtée pendant 8 jours car il existe des vomissements (transaminases alors normales)

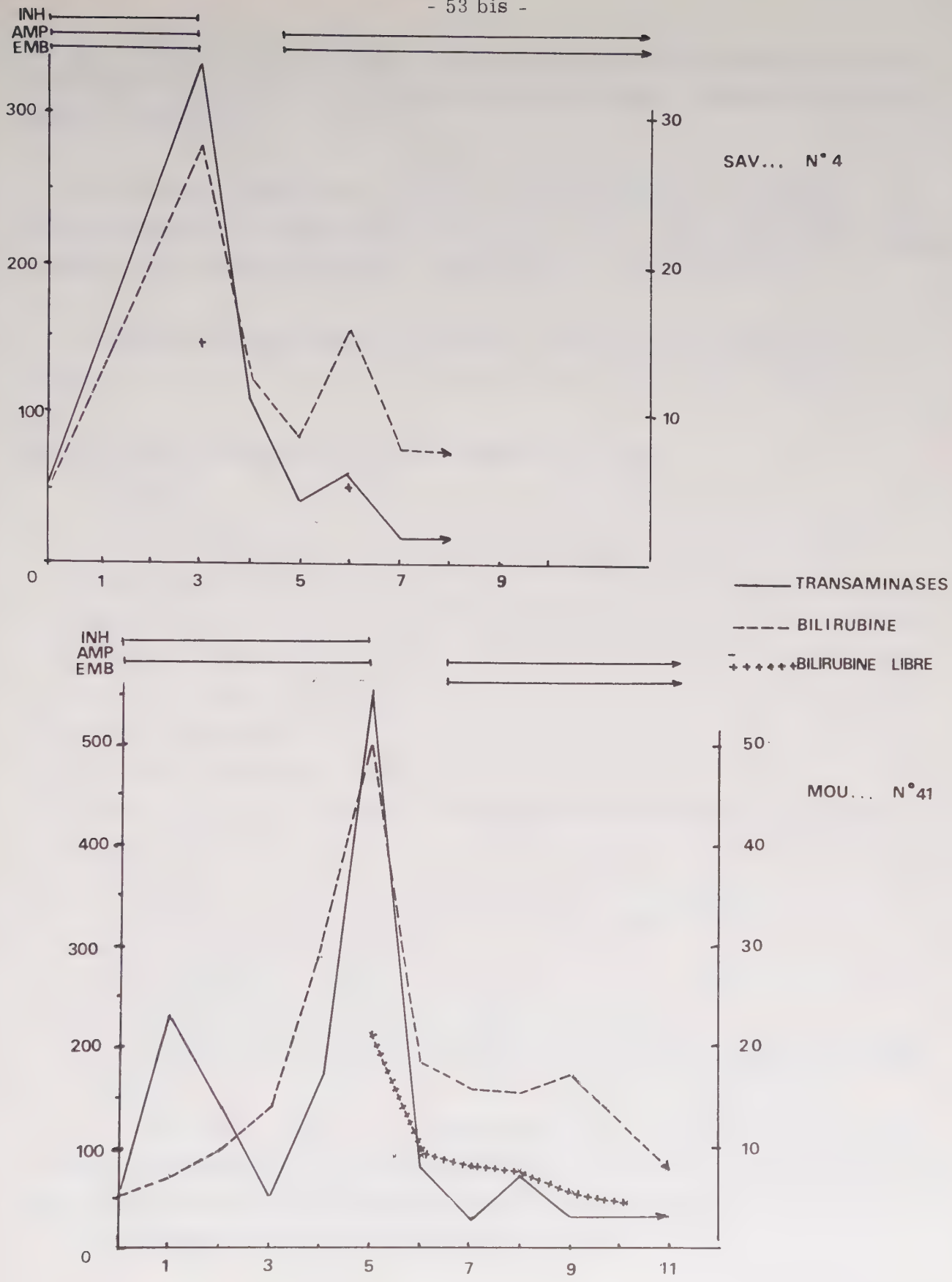
- Lors de la reprise on note un pic de transaminases SGPT à 300 U. dont la normalisation est obtenue sans nouvel arrêt.

- Brutalement réapparaissent des nausées et une élévation des transaminases en 18è semaine. Tout traitement est suspendu une semaine. La normalisation est de nouveau obtenue. La Rifampicine est reprise à la dose de 300 mg, l'Isoniazide à la dose initiale.(1) Aucune anomalie n'est notée.

La recherche d'antigène Australia pratiquée à plusieurs reprises est négative.

Une ponction biopsie du foie montre un parenchyme normal.

(1) Quinze jours plus tard.


INH
AMP
EMB
300
200
100
0
30
20
10
1
3
5
7
9
SAV... N° 4
TRANSAMINASES
BILIRUBINE
BILIRUBINE LIBRE
INH
AMP
EMB
500
400
300
200
100
0
50
40
30
20
10
1
3
5
7
9
11
MOU... N° 41

Dans cette observation nous retrouvons la précocité des anomalies, leur normalisation sans arrêt de la thérapeutique et la bonne tolérance d'une dose moindre de médicament.

Ces 3 données peuvent faire évoquer l'éventualité d'une adaptation de la cellule hépatique. Nous ne pouvons que rappeler qu'il s'agit d'une femme asthmatique sans qu'il nous soit possible de déterminer le rôle de ce facteur.

2 malades enfin présentent à la fois un ictère, et des transaminases élevées.

SAV... Pierre, 49 ans, Obs. n° 4 (cf. courbe p. 52 bis)

- Français
- Non éthylique
- Insuffisance cardio-respiratoire et hépatomégalie
- Tuberculose grave
- Amaigrissement sup. à 10%
- Traité par INH 8,7 mg/kg
  AMP 11,5 mg/kg
  et des corticoïdes
- Le bilan initial est normal.
- Apparition à la 3è semaine du traitement d'un subictère, de transaminases
  SGPT 330 U.
  SGOT 45 U.
  de bilirubine totale à 28 mg (15 mg de bilirubine libre).
- Hyperphosphatémie à 11 U.
- Le reste du bilan hépatique est normal
- Le traitement est complètement arrêté
- La normalisation se fait en une semaine (transaminases 110U. Bilirubine 12 mg).
- La Rifampicine, seule, est reprise au bout de 2 semaines aux mêmes doses. On observe une discrète élévation de la bilirubine à 15 mg qui se normalise rapidement sans modification du traitement. Les transaminases restent normales.
- La recherche d'antigène Australia est négative.

MOU... Geneviève, 37 ans, Obs. n° 41 (p.53 bis et courbe)

- Française
- Non éthylique
- Non amaigrie
- Allergique (à la Streptomycine, à la Penicilline)
- Antécédents d'oedèmes de QUINCKE
- Traitée par AMP 10 mg/kg
  INH 9,9 mg/kg
  et oestro-progestatifs (PLANORINE)
- On note à la Iè semaine du traitement une élévation des transaminases à 230 U. (SGPT).
- La bilirubine est normale.
- Le reste du bilan est normal.
- Une normalisation des transaminases est observée sans arrêt du traitement en une semaine.
- Un nouveau dosage des transaminases est à 280 U. en 4è semaine, à 550 U. en 5è semaine, parallèlement est notée une bilirubinémie à 12 mg en 3è semaine, à 28 mg en 4è semaine, à 50 mg en 5è semaine.
- On voit donc sur la courbe une superposition dans le temps des 2 anomalies.
- Il s'agit de bilirubine mixte (22 mg de bilirubine libre).
- Les phosphatases restent normales.
- Les autres paramètres biologiques ne sont pas modifiés (fer sérique 94 γ /100 ml.)
- Au moment du maximum des anomalies le traitement est complètement suspendu. La normalisation est obtenue en une semaine pour les transaminases (80 U.) La bilirubine se normalise complètement en 6 semaines.
- Le traitement est repris au bout de 15 jours et ne comporte plus d'INH? mais de la Rifampicine (300 mg) associée à l'Ethambutol.
- On ne voit pas apparaître de nouvel incident. Par la suite, la reprise de l'Isoniazide, sans Rifampicine; est également bien tolérée.

Ces 2 observations d'ictères présentent plusieurs points communs :

- Les anomalies intéressent à la fois les transaminases et la bilirubine.

- Les transaminasémies élevées sont précoces, rapidement normalisées par l'arrêt du traitement. Lors de la reprise par un seul des 2 antibiotiques associ il n'apparaît pas de nouvelle anomalie.

- Le fer sérique est normal dans les 2 observations.

- Les taux élevés de bilirubinémie sont également précoces (5è et 3è semaines). Il s'agit de bilirubine mixte.

- On observe une chute rapide des taux avec l'arrêt du traitement. La normalisation complète est un peu plus lente.

D'autre part, ces 2 malades présentent une pathologie associée qui rend l'analyse plus compliquée :

- Hépatomégalie chez un insuffisant cardiaque
- Oestroprogestatifs chez une femme allergique.

Il est malaisé de donner une explication physiopathologique de ces 2 ictères qui sont les seuls constatés dans notre étude.

Les élévations des transaminases constatées dans ces 2 cas ressemblent par leur niveau, leur daté d'apparition, leur évolution, leur normalisation rapide, l'absence d'élévation parallèle des taux du fer sérique, aux cinq observations précédemment citées.

- L'étiologie des élévations de bilirubine est difficile à déterminer. Il s'agit de bilirubine mixte; les taux sont rapidement inférieurs à 20 mg. Une h hyperphosphatasémie en faveur d'une cholastase n'est retrouvée que pour un seul des 2 malades.

Il faut noter que sur les 7 malades, 3 présentent des anomalies portant uniquement sur les transaminases. Les 4 autres malades présentent une élévation concomittante de la bilirubine comprise entre 14 mg et 50 mg dans les cas extrêmes.

L'étude des doses reçues par les 7 malades, dont l'étude détaillée vient d'être faite, nous montre que ces doses sont 6 fois supérieures aux seuils admis pour les 2 médicaments (8 et IO mg/kg). On sait, après les travaux de plusieurs auteurs, que les taux sériques sont habituellement augmentés chez

les femmes et chez les éthyliques. Le seul malade, parmi ces 7 qui a reçu des doses normales, est une éthylique.

Nous n'avons pas recherché dans ce travail les acétylateurs rapides et des acétylateurs lents de l'Isoniazide. Il est vraisemblable que ce facteur, s'il intervient, n'a qu'une faible importance car nous n'avons pas relevé une fréquence plus grande des anomalies parmi la population noire (1).

Les difficultés d'analyse proviennent de l'interférence de nombreux facteurs.

Il a été montré (SCHARER) que l'INH seul est à l'origine de stéatoses hépatiques. On sait également que la tuberculose elle-même peut entraîner des lésions du parenchyme hépatique (3 tuberculoses étendues sur les 7 cas).

Dans 2 observations nous notons l'existence d'une allergie connue, favorisant éventuellement l'apparition d'accidents dits "idiosyncrasiques".

L'étude des observations des 7 malades présentant l'antigène Australia dans le sérum, nous montre que les tableaux cliniques de ces malades sont très polymorphes et n'évoquent que rarement une hépatite à virus (2). Nous pensons qu'en l'absence de recherche systématique de l'antigène Australia, certaines perturbations biologiques auraient été attribuées aux médicaments.

Au total, il est vraisemblable que ces accidents (3), les plus graves de notre étude, sont en rapport avec la thérapeutique antituberculeuse. Mais nous ne pouvons pas trancher entre la responsabilité de l'Isoniazide et celle de la Rifampicine.

Ce qui nous semble important à souligner, c'est qu'à l'intérieur de ce groupe qui, comprend 122 malades, seulement 7 accidents notables ont été observés, dont l'évolution est bénigne.

Cette association thérapeutique (4), très bactéricide peut être utilisée chez tous les tuberculeux, même dénutris, atteints de tuberculoses graves, éthyliques.

---

(1) Une étude a montré que les noirs étaient des acétylateurs lents.

(2) Ces observations sont rapportées en appendice.

(3) observés chez 7 malades

(4) AMP + INH

Les anomalies biologiques que nous avons observées nous paraissent être liées à des phénomènes d'adaptation de la cellule hépatique avec dans certains cas la possibilité d'interférence d'un mécanisme allergique.

Il faut noter que lors de l'emploi des 2 médicaments associés, on ne constate pas de véritable lyse hépatique puisque les taux de fer sérique restent normaux.

Il est certain que les 2 médicaments, cependant, interviennent dans le métabolisme de la cellule. On ne constate pas la même fréquence d'anomalies associées de la bilirubine et des transaminases selon les associations thérapeutiques.

Dans les groupes B et C l'élévation de la bilirubine et des transaminases est toujours dissociée sanf dans 2 cas (un dans chaque groupe).

Par contre dans le groupe A la proportion est importante, 21 cas sur 122, d'élévation conjointe de la bilirubine et des transaminases(1).

Ces anomalies se présentent le plus souvent au début du traitement. Leur précocité relative suggère qu'il s'agit de mécanismes régulateurs, non liés puisque dissociables dans le temps et souvent isolés.

Ils seraient sensibles aux doses administrées et leur degré de sensibilité dépendrait de facteurs "génétiques" ce qui expliquerait pourquoi toutes les combinaisons sont retrouvées (élévation isolée des transaminases, des bilirubines, des 2 à la fois).

Lorsque les doses sont élevées ou que 2 médicaments perturbateurs sont associés, la simultanéité augmenterait de fréquence.

La nature fine de ces phénomènes ne peut être comprise qu'au niveau moléculaire, après des études de la physiologie cellulaire hépatique vis-à-vis de l'INH et de l'AMP.

---

(1) Mais ces élévations ne sont pas toujours constatées au même moment pour un même malade.

Nous insistons, pour terminer, sur le fait que dans cette étude, portant sur I90 malades, nous n'avons trouvé que 2 ictères (1 %) sans atteinte véritable de la cellule hépatique, qui ont bien régressé après un arrêt limité du traitement et que la reprise de la thérapeutique n'a pas fait réapparaître...

CONCLUSION

La Rifampicine est apparue d'emblée comme un antituberculeux majeur, d'une efficacité supérieure à l'Isoniazide et d'un intérêt particulièrement grand du fait de son originalité dans la lutte contre les polyrésistances.

Dans le cadre de la polychimiothérapie, certains auteurs ont noté un accroissement de la fréquence des troubles hépatiques en relation avec son utilisation.

Il apparaît donc nécessaire, étant donné l'importance de ce médicament, d'apprécier le risque thérapeutique.

Toute étude du risque iatrogène se heurte dans ce cas particulier, d'une part à l'obligation d'utiliser le médicament en association avec d'autres drogues dont l'éventuelle hépatotoxicité n'est pas toujours négligeable, et d'autre part à l'état du patient (dénutrition et alcoolisme fréquents) qui peut être également à l'origine de l'accroissement de la fréquence des troubles.

L'incidence des facteurs habituels d'agression hépatique, viraux ou idiosincrasiques, doit être également envisagée; des examens pratiqués depuis peu comme la recherche de l'antigène Australia sont une aide précieuse pour le diagnostic.

Notre étude porte sur 204 malades, traités au sanatorium de Bligny du Ier Août 1970 au Ier Mars 1971. Ils reçoivent un traitement antituberculeux depuis moins de 4 semaines; celui-ci est commencé soit à l'extérieur, et poursuivi ensuite sans modification, soit au sanatorium même et il répond alors à un schéma thérapeutique dont la répartition est faite au hasard.

Les groupes thérapeutiques sont les suivants :

Groupe A INH + AMP + X*

Groupe B INH + X*

Groupe C AMP + X*

Nous éliminons tous les patients recevant éthionamide ou PAS. Tout médicament adjuvant non strictement indispensable est exclut.

Sept patients doivent être éliminés de l'enquête car ils ne peuvent être surveillés pendant les trois mois prévus.

Sept autres patients présentent des troubles hépatiques et sont éliminés lors de la découverte de l'antigène Australia dans leur sérum.

Notre population de 190 malades se répartit ainsi :
75% d'hommes, 60% de sujets âgés de moins de 40 ans, 50% d'étrangers, 30% d'éthyliques dont 2 cirrhotiques (non décompensés); 25% de sujets ayant perdu plus de 10% de leur poids initial, 25% de tuberculeux gravement atteints.

Nous comptons :

- 122 malades du groupe A
- 29 malades du groupe B
- 39 malades du groupe C.

Ces malades répartis très inégalement dans les groupes thérapeutiques, sont l'objet d'une surveillance clinique et biologique. Systématiquement un bilan hépatique est pratiqué à l'entrée du malade et un dosage des transaminases, de la bilirubine, des phosphatases, effectué toutes les semaines durant le premier mois du traitement, puis toutes les deux semaines, jusqu'à la fin du 3è mois.

Nous avons retenu toutes les anomalies observées selon les critères suivants

Cliniques : Ictère
Anorexie
Vomissements
Gastralgies

* X = SMY et EMB

Biologiques : Transaminasémie supérieure à 50 unités
Bilirubinémie supérieure à 12 mg
Phosphatases au-dessus de 8 unités Bodanski.

Pour 88 malades, des anomalies évolutives sont notées, définies selon ces critères sévères; les principaux regroupements sont les suivants :

2 anomalies purement cliniques,
55 élévations des transaminases,
48 élévations de la bilirubine,

Cette population de 88 malades est comparable à la population totale de l'enquête.

Aucun des facteurs considérés, éthylisme, tuberculose grave, dénutrition en particulier, ne favorise l'apparition des anomalies.

Ces conclusions s'appliquent également pour les 55 malades présentant une élévation des transaminases et pour les malades présentant une élévation isolée de la bilirubine.

Lors de l'étude plus détaillée du groupe d'anomalies constitué par des hypertransaminasémies, nous notons :

- une proportion plus grande d'élévations des transaminases dans le groupe des malades recevant l'association d'Isoniazide et de Rifampicine (34% contre environ 17% dans les autres groupes) différence non significative, démontrée par le calcul du X^2.

- Une proportion plus grande d'élévations précoces des transaminases dans le groupe A (pour 42 hypertransaminasémies, 28 se situent dans le premier mois) au contraire de ce qui est observé pour l'Isoniazide (une seule anomalie sur six se situe dans le premier mois). Cette différence est très significative.

Il paraît donc y avoir une relation entre ces élévations précoces des transaminases et la Rifampicine.

Cette précocité d'apparition est retrouvée lors de l'étude des anomalies supérieures à I80 unités (10 dans le groupe A, 1 dans le groupe B, apparue le 2è mois (1) 1 dans le groupe C).

(1) non significatif.

Mais il faut souligner l'amplitude modérée de ces 12 élévations (on compte au total 7 anomalies supérieures à 250 unités et toujours inférieures à 700 unités), leur évolution bénigne, leur normalisation rapide.

L'étude des élévations de bilirubine nous montre également qu'elles apparaissent précocément (60% dans le premier mois).

Ces hyperbilirubinémies, en règle mixtes, restent modérées. Deux malades seulement souffrent d'un ictère clinique (soit 1%).

Pour les 24 malades présentant une modification isolée de la bilirubine, les transaminases étant normales, les chiffres restent faibles, inférieurs à 20 mg, sauf dans 3 cas où ils atteignent au maximum 25 mg.

Pour ces 24 hyperbilirubinémies la répartition est quelconque, l'évolution particulièrement bénigne. C'est une découverte isolée d'examen biologique systématique.

Dans 24 cas il existe une élévation conjointe des transaminases et de la bilirubine. L'étude de ces bilirubinémies nous montre :
- une fréquence plus grande au début du traitement
- des taux d'anomalies plus élevés, supérieurs à 20 mg dans 6 cas dont 2 supérieurs à 25 mg. Les hypertransaminasémies associées restent modérées. Inférieures à 100 unités dans plus de 50% des cas.

2 malades présentent un ictère clinique [1] (bilirubine supérieure à 25 mg) et un syndrome de cytolyse (transaminase à 330 et 550 U. avec antigène Australia négatif). Dans les autres cas les deux phénomènes (élévation des chiffres de bilirubine et de transaminases) sont soit décalés dans le temps, soit décalés quant à leur importance respective.

Il s'agit donc là plus souvent de la coexistence de deux phénomènes de peu d'amplitude.

122 malades ont été traités par l'Isoniazide et la Rifampicine en association; il s'agit là du plus bactéricide des schémas thérapeutiques.

---

(1) Dans ces 2 cas, le traitement interrompu peut être repris sans incident et par la suite bien toléré.

Une étude plus particulière de ce groupe, le plus important numériquement, nous paraît à ces titres intéressante.

42 patients sur 122 présentent une hypertransaminasémie, supérieure à 100 dans 16 cas (12% du total).

Les 7 malades dont les transaminasémies sont supérieures à 250 unités se trouvent tous dans ce groupe.

Mais l'évolution des anomalies est bénigne. Le fer sérique reste normal.

- 3 fois le traitement n'est pas interrompu (1)
- 3 fois le traitement suspendu peut être repris sans incidents (interruption de 2 à 5 semaines)
- 1 fois il est arrêté définitivement sans essai de reprise.

En dehors des 2 taux de bilirubine supérieure à 25 mg (2 ictères déjà cités) les bilirubinémies restent inférieures à 20 mg pour 28 malades sur 34.

Au total même dans ce groupe thérapeutique où sont retrouvées toutes les anomalies les plus importantes, la tolérance du traitement est bonne.

Au terme de cette étude il nous apparaît que la Rifampicine seule ou associée à l'Isoniazide peut être utilisée chez tous les malades, même éthyliques, dénutris, atteints de tuberculose grave, avec un risque iatrogène tout à fait minime (1% d'ictères au total).

Toutefois, lorsqu'il existe une atteinte hépatique préexistante connue (cirrhose, tuberculose hépatique, etc...) une surveillance biologique, particulièrement en début de traitement, ainsi qu'une adaptation des posologies, nous semble nécessaire.

---

(1) Citons une de ces observations, à priori défavorable :

Mr F..., malade dénutri, alcoolique et cirrhotique, atteint de tuberculose grave, traité par des doses élevées d'INH et d'AMP, présente une élévation des transaminases à 250 unités en 5è semaine, avec bilirubine à 14 mg. Sans arrêt du traitement la normalisation est obtenue définitivement en 1 semaine.

APPENCICE

OBSERVATION DES SEPT MALADES A ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF :

A - ANOMALIES DES TRANSAMINASES

CAM... Thierno, Obs. n° 298, et 298 bis.

Ce malade a été successivement traité par 2 associations thérapeutiques et considéré comme 2 malades différents, dans le cadre de l'enquête.

L'histoire est la suivante :

Malade noir de 33 ans atteint de tuberculose ganglionnaire; une bilharziose vésicale est également signalée.

Il présente avant tout traitement des transaminases à 250 unités sans autre anomalie biologique ni symptômes cliniques.

Il est mis au traitement par INH + SMY; ses Transaminases restent subnormales entre 100 et 250 unités.

A la huitième semaine de traitement le taux de transaminase est supérieur à 250 U. On arrête tous les médicaments.

La normalisation est progressive et le taux s'abaisse en-dessous de 100 U.

Un traitement est alors mis en route comprenant AMP 600mg+EMB Les transaminases restent inférieures à 110 U.

La présence d'ANT AU est confirmée à plusieurs examens successifs.

B - ANOMALIES DE BILIRUBINE (2 cas)

SAI... Laurent, Obs. n° 285.

Malade Martiniquais, atteint d'une tuberculose minime traitée par INH + AMP.

Il présente en 5è semaine une élévation de Bilirubine à 15 mg; la recherche systématique d'AA est positive.

N'DI... Demba, Obs. n° 278 :

Malade de 28 ans, Sénégalais, atteint de miliaire tuberculeuse avec dissémination péritonéale et hépatique (confirmée par biopsie).

Bilan hépatique d'entrée normal; mise en route d'un traitement associant INH + AMP.

Elévation de la bilirubine au bout de 6 semaines de traitement à 27 mg puis à 32 mg, s'accompagnant d'un subictère clinique.

Il n'y a pas d'élévation parallèle des Transaminases qui restent inférieures à 100 U.

Il s'agit d'une hépatite à virus avec antigène Australia dans le sérum (confirmé à plusieurs reprises).

C - ANOMALIES DE BILIRUBINE et TRANSAMINASES

2 cas d'hépatite à virus sans ictère :

Pier... Jean, Obs. n° 78 :

Malade éthylique.

Les examens d'entrée montrent une insuffisance hépato-cellulaire (TP 37%, rapport d'estérification du cholestérol 0,50, tests de traversée perturbés) et hépatomégalie.

Avant tout traitement la bilirubine totale est à 24 mg avec 16 mg de bilirubine libre; le traitement institué exclut la Rifampicine (INH + SMY + EMB).

Il n'existe pas de signes cliniques.

La bilirubine reste constamment subnormale; les transaminases sont discrètement élevées.

L'Antigène Australia est mis en évidence.

La ponction biopsie de foie montre une inflammation périportale; il n'y a pas d'aspect de cirrhose.

DIA... Kardigne, Obs. n° 7 :

Malade de 25 ans, Malien, ayant un bilan initial normal.

Elévation en 5è semaine du taux de transaminases à 210 U.puis à 2100 U. (maximum à 3300 U.).

Le traitement est arrêté alors, puis repris.

Il n'existe parallèlement aucun signe clinique; la bilirubine ne dépasse pas 25 mg.

La normalisation se fait en 1 mois $\frac{1}{2}$

L'AA est retrouvé dans le sérum. (à 5 examens successifs).

La ponction biopsie du foie ne montre pas de lésions spécifiques.

1 CAS D'HEPATITE AVEC ICTERE CLINIQUE :

FAU... Monique, Obs. n° 44 :

Malade de 33 ans, infirmière, présentant un bilan normal à l'entrée et traitée par INH + AMP.

A la 8è semaine de traitement élévation progressive de la bilirubine et des transaminases.

La bilirubine totale atteint I80 mg et les transaminases 1100 U.

L'évolution est celle d'une hépatite à virus classique; le diagnostic est confirmé par la recherche + d'AA.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur BROUET

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur FREZAL

Vu et Permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ACOCELLA G., et BILLING B.H.,
The effect of Rifampicine SV on bile pigment excretion in rats.
Gastroentérology I965, 49, 526-530.

ACOCELLA G., NICOLIS F.B., TENCONI L.T.,
The effect of an intraveinous injection of Rifampicin SV on the excretion of bilirubine,BSP, indocyanine green in man.
Gastroenterology I965, 99, 521.

ALBOT G., NEZELOF C., LUNEL J.,
Intrahépatic cholestasis p. 24-60.

BERGAMINI N., FERRARIO A., FOW S.T.G.,
Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
Rev. Tubercul. (Paris) 33 bis, 295-305, I969.

BERTHELOT P., BILLING B.H.
Effect of Bunamiodyl on hepatic uptake of BSP in the rat.
Amer. J. Physiol. 211, 395-99, I966.

BERTHELOT P., SICOT Ch., BENHAMOU J.P. et FAUVERT R.,
Les hépatites médicamenteuses - I - Considérations générales
II - Etude analytique des médicaments responsables.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 10 : 39, 10 : 140-179, I965.

BERTHELOT P., FAUVERT R.,
L'excrétion de bilirubine non conjuguée dans la bile du rat. Modification de cette excrétion par la nobobircine.
Rev. Franc. Et. Clin. et Biol., 12, 702-10, I967.

EMOND M., ERLINGER S., BERTHELOT P., BENHAMOU J.P., FAUVERT R.,
Effet de la novobiocine sur le fonctionnement du foie.
Etude Clinique.

BOLT R.J., DILLON R.S., POLLARD H.M.,
Interférence with bilirubine excretion by a gall-bladder dye (Bunamiodyl)
New England J. Med. 265, 1043-45, I96I.

CAPELLE P., MORA M., FELDMANN G., BERTHELOT P. et FAUVERT R.,
Action de l'AMP sur le fonctionnement hépatique de l'homme.
I970, non publié.

CAROLI J. et Coll.,
Les ictères de la Rifampicine
Hôpital St Antoine, Colloque du IO Oct.I970.

CAROLI J., CHEVREL B.,
Les ictères des contraceptifs oraux.
(Etude du foie en microscopie électronique).
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie I968, 43, I83-200.

CAROLI S., OPOLON P.,
Hépatites cholestatiques médicamenteuses.
Rev. Prat., I968, 18, 2279-2289.

COHEN R., MARTIN H., THOMSON R.V., GABLES C.,
Fatal hepatic necrosis secondary To isoniazid therapic
J.A.M.A. I76, 877.

CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C., BARIETY M.,
L'association AMP INH Résultats bactériologiques et radiologiques du
Tt de 56 pulmonaires récentes.
Rev. Tuberc. Pneumol. I969, 33bis, I55.

CURCI G., NINNI A., DI MEZZAF
Indagini Sperimentati sulla farmacocinetica della riffampicina
Arch. Tisiol. 23 : 293 I968.

DELAUDE A., MONNIER J., ALBAREDE J.L., BOURSER, FUEL Mme J.,
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. Pneumol. I969, 33 bis, I55.

FAVEZ,
Symposium Rifadine.
Rev. Tuberc. et Pneum. 33 bis, 368, I969.

FEREBEE S.H.,
Controlled chemoprophylaxis tials in tuberculosis.
A general review
Adv. Tuberc. Res. 17 : 28-106, I970.

FURESZ S., SCOTTI , PALLANZA R., MAPELLI E.,
Rifampicin : a new rifampicin III, absorption distribution and elimination
in man.
Arzheimitt Fnsch. 17 : 534-537, I967.

GUILLERHAND J.,
Les incidents hépatiques de l'AMP.
Rev. Prat., I970, 20, 2415.

HUGUES F.C., MARCH E.C., MARCH E.J.,
Effets hépatobiliaires de l'association AMP INH.
I - Etude histologique chez le rat.
Thérapie, I969, 24 : 899.

KEBERLE A., MEYER , BUNOT H.G. et SCHMIDK,
Pharmakokinetic and metabolic studies with inbeled rifampicin antibiotics
Antimicrobial agents and chimiotherapy 365-370, I966.

KEBERLE H., SCHMID K., MEYER, BRUNOT H.G.,
The metabolic fate of Rimactane in the animal et in the man.
Pharmaceutical Division Ciba CTD Basle (Suisse) I969 20-27.

KLAASSEN C.D.,
Effects of phenobarbital in the plasma disapperance and biliary excretion of d
drogs in rats.
J. Pharmacol. Exp. Thérap. I970, 175, 289-300.

KLAPPER M.S., CHAZAN J.A., RICHARD L.S.,
Use of alpha methyl dopa in the treatment of hypertension : two years
experience (abstract).
Circulation 28 : 751, I963.

KLATSKIN G.,
Toxic and drug induced hepatitis.
Diseases of the liver. 1 vol. by Schiff L., Lippincott Ed. Philadelphie
I969.

LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F., BREFORT G.,
Les ictères au cours du traitement par la AMP (12 observations)
Rev. Tuberc. Pneumol. 33 : 393, I969.

LESOBRE R., RUFFINO S., TEYSSIER R.L., DRUTEL P., BREFORT G.,
Epidémiologie de l'ictère chez I974 tuberculeux hospitalisés traités ou
non par AMP.
Rev. Tuberc. Pneumol. I970, 34, 296.

LEVI A.J., GATHASTAN Z.,
Two hepatic cytoplasmic protein fractions Y and Z and their possible role
in the hepatic uptake of bilirubine BSP, and others anions.
J. Clin. Invest. 48, 2156-67, I969.

LOKIETZ H., DOWBEN R.M., HSIA DY. Y.,
Studies on the effect of novobiocin on glucuronyl transférase
Pediatrics 32, 47-51, I963.

MAGGI K., FURESZ S., PALLANZA R., PELIZZA G.,
Rifampicine discacétylation in the human organism
Arzneimitt Forsch I969, 19, 651.

MARTIN C.E., ARTHAUD J.B.,
Hepatits after isoniazid administration.
New Engl. J. Med. 282, 133, I970.

MERILLON H., CRESPON R., FOREST M., SALTIEL M., BRICAIRE M., LAROCHE Cl.,
Ictère cholestatique gravidique, ictère dû aux oestroprogestatifs et cholostase incomplète.
Société Méd. Hôp. Paris, Rev. du Prat. 20, 3190, I970.

MORERE P., STAIN J.P., BOURREILLE J., NOUVET G.,
Ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois AMP et INH.
Rev. de Tuberc. et Pneumol. 34, 1110, I970.

MORERE P., BOURREILLE J., MATRAY F., STAIN J.P., METAYER P.,
Etude des fonctions hépatiques chez les malades traités par l'AMP .
Rev. Tuberc. Pneumol. I970, 34 : 403.

MORERE P., STAIN J.P., CHAUVET M.C., LUCE J.P., LEPROVOST J.,
Essai clinique de la Rifadine.
Rev. Tuberc. (Paris) 33 bis, 177-198, I969.

NOSSLIN B.,
Brom sulphalein retention and jaundice due to unconjugated bilirubine following treatment with ♂ germ extract.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.69, 15, 206-12, I963.

NOSSLIN B., MORLAN E.H.,
The effect of phlroglucidol derivatives from ♂ germ on dye excretion by liver in the rabbit and rat.
J. Lab. Clin. Med. 65, 89I-902, I965.

PALLANZA , ARIOLI V., FURESZ J., BOLZONI G.,
Rifampicin : a new rifamycine laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations.
Arzneimitt Forsch. 17, 529, I967.

PINES A.,
Preliminary results with rifampicin in the treatment of drug resistant
Tubercle (London) Suppl. ad vol. 50 : 50-52, I969.

POPPER H.MD., RUBIN E.,MD., GARDIOL D,MD., SCHAFFNER F.,MD, PARONETTO F.,MD.,
Drug induced liver disease. A penalty of progress.
Arch. Intern. Med. Vol.II5, Féb I965, p. 128.

POPPER H., SCHAFF?ER F.,
Drug - Induced Hepatic injury.
Ann Intern. Med. I959, 51, 1230-1239.

RAUTUREAU J.,
Les hépatites médicamenteuses.
Concours Méd. 20.2.7I, 93, 8I279-1286.

REMMER H.,
The role of the liver in drug metabolism.
Amer. J. Med. I970, 49, 617-629.

SCHARER L. et SMITH J.P.,
Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving INH.
Ann. Intern. Med. 7I, 1113-1120, I969.

SCALATTI P., MAGGIN, SENSI P., MAFII G.,
Biliary excretion rate of semy synthetic rifamycin in the rat.
Chemotherapia12 : 155, I967.

SHERLOCK S.,
Drugs and the liver.
Brit. Med. J., I968, 1, 227-229.

SHERLOCK S.,
Liver injury due to drugs.
p.157-174, in Drug Induced diseases by MEYER L., et PECK H.M.,
1 vol. 237 p. Ch. THOMAS, I962. Assen.

SHOTTON D., CARPENTER and RINEHART W.B.,
Bromosulfalein retention due to administration of a glad bladder dye Bunamiodyl.
New England J. Med. 264-550-552, I96I.

SMETANA H.F.,
The histopathology of drug, induced liver disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. I963, 104, 921-46.

TACQUET A., SAVINEL E., DEVULQUER B., DUTROIT A.,
La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. Pneumol. I969, 33 bis, 135.

WATTZKIN L.,
Probable hepatic allergy to chlorpromazine and deliberate desensitisation.
Ann. Intern. Med. 53, 116-146, I960.

WAITZKIN L., cité par POPPER,
Hepatic dysfunction due to chlorpromazine hyperactivity.
Ann. Intern. Med. 49, 607, I958.

WATTS C., GRIFFITHS E.D.,
Biochemical studies of severe liver damage caused by p.amino-salicylic acid.
Gastroenterology, I964, 46, 317-321.

ZIMMERMAN H.J.,
Papaverine revisited as a hepatotoxin.
New Engl. J. Med. 281, 1365, I969.